

Zur Frage der Projektion zentralnervöser Wirkungen
eines Betablockers (Cloranolol)
im Vergleich zu Diazepam und Plazebo,
gemessen mit pharmakoelektro-enzephalographischen Methoden
in einem klinisch-pharmakologischen Modell

Wolfgang Kölfen

Diss. Berlin
1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546618_0025

Aus: Dem Fachbereich 3 der Freien Universität Berlin,
Abteilung für Klinische Neurophysiologie

Geschäftsf.Direktor: Prof. Dr. St. Kubicki

Zur Frage der Projektion zentralnervöser Wirkungen
eines Betablockers (Cloranolol) im Vergleich zu
Diazepam und Plazebo, gemessen mit pharmakoelektro-
enzephalographischen Methoden in einem klinisch-
pharmakologischen Modell.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Kölfen

aus Essen

Berlin, Mai 1983

Referent: Priv. Doz. Dr. Herrmann

Korreferent: Prof. Dr. B. Müller-Oerlinghausen

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin**

Promoviert am: 11. November 1983

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
1. Einleitung und Fragestellungen der Arbeit	6
2. Pharmakologie	13
2.1 Wirkungen und Indikationen von Betarezeptorenblockern	13
2.2 Studien über die anxiolytische Wirkung von Betablockern	14
2.3 Der Betarezeptorenblocker Cloranolol	17
2.4 Diazepam	19
3. Das quantitative Pharmako-EEG	21
3.1 Entwicklung - von der Ausgangsinformation zu den Zielvariablen	21
3.2 Powerspektralanalyse	23
3.3 Zur Klassifizierung von Psychopharmaka	27
3.3.1 Klassifikationsmodell mit Hilfe der Powerspektralanalyse	29
4. Probanden und Methodik	32
4.1 Probanden und Teilnahmebedingungen	32
4.2 Prüfungsablauf und Prüfsubstanzen	32
4.3 Elektrophysiologische Methoden	33
4.3.1 Technik	33
4.3.2 Vigilanzbedingungen während der Ableitung	35

	Seite
4.3.3	Parametrisierung des EEG-Signales 36
4.3.4	Statistische Auswertung 36
5	Ergebnisse des Pharmako-EEG 39
5.1	Beschreibung der Ausgangslage der Probanden im EEG 39
5.2	Darstellung der Mittelwerte für die Ableitung O_2-T_6 Ruhebedingungen (RS) 39
5.3	Vigilanzbedingung RT 45
5.4	Vigilanzindex unter RS- und RT- Bedingungen 50
5.5	Deskriptive Betrachtung der einzelnen Wirkprofile 53
5.6	Ergebnisse der Prüfstatistik 56
5.7	Klassifikationsergebnisse der Prüf- substanzen 58
5.7.1	Klassifizierung unter RT-Bedingungen 59
6.0	Ergebnisse des Pharmako-EEG 61
	- Zweite Studie -
6.1	Beschreibung der Ausgangslage der Probanden im EEG 61
6.2	Darstellung der Mittelwerte am Ableitpunkt O_2-T_6 61
6.2.1	Vigilanzbedingung RS 62
6.2.2	Vigilanzbedingung RT 65
6.2.3	Vigilanzindex unter RS- und RT- Bedingungen 68
6.2.4	Vergleichende Betrachtung 70
6.3	Darstellung der Mittelwerte am Ableitpunkt C_z-T_6 72
6.3.1	Vigilanzbedingung RS 72
6.3.2	Vigilanzbedingung RT 75
6.3.3	Vergleichende Betrachtung 78

	Seite
6.4	Prüfstatistik 78
6.5	Gegenüberstellende Darstellung 81
	der beiden Ableitungspunkte mit
	Anteriorisierungsindex
6.5.1	Vigilanzbedingung RS 81
6.5.2	Vigilanzbedingung RT 81
6.6.	Ergebnisse Blutdruck u. Pulswerte 85
7.0	Diskussion 89
7.1	Zur Frage des Nachweises der EEG- 89
	Wirkung unter Bezugnahme auf die
	statistischen und explorativen Aus-
	wertungen
7.2	Einbeziehung der physiologischen 91
	Kreislaufparameter in die Inter-
	pretation der Ergebnisse
7.3	Läßt sich mit dem quantitativen 93
	Pharmako-EEG die intrinsische Akti-
	vität eines Betablockers kennzeichnen?
7.4	Diskussion über den Einfluß der unter- 94
	schiedlichen Vigilanzbedingungen
7.5	Zur Frage der Veränderungen im 98
	Pharmako-EEG unter Plazebo
7.6	Diskussion über die Ergebnisse des 100
	Klassifikationsmodells
7.7	Zur Frage der Wirkcharakteristik des 102
	Betablockers Cloranolol im Vergleich
	zu anderen Untersuchungen
8.0	Zusammenfassung 110
9.	Literaturverzeichnis 112
10.	Anlagen 130

1. EINLEITUNG und FRAGESTELLUNGEN der Arbeit

"Es ist wohl selbstverständlich, daß alle Medikamente, die auf die Großhirntätigkeit einwirken, auch sichtbare Veränderungen auf das EEG hervorrufen." Dieses Problem, das in dem Zitat von Berger (11, 12) bereits 1938 von ihm angesprochen wurde, und seine Beobachtung, daß Veränderungen im EEG und "Wirkungen auf den Ablauf der psychischen Vorgänge sich entsprachen", ist bis heute eine Fragestellung für wissenschaftliche Untersuchungen mit dem EEG geblieben.

Welche Veränderungen zeigen sich nach einer Medikamenteneinnahme einer als psychotrop anzunehmenden Substanz einerseits im EEG, und welche Veränderungen lassen sich im psychischen Bereich nachweisen?

Gibt es zwischen diesen beiden Befunden einen sinnvollen Zusammenhang?

Erste Untersuchungen mit den klassischen Psychopharmaka, die diese Fragestellung berücksichtigen, gehen auf die Jahre 1954 zurück, wo Bente und Itil (10) Wirkungen des Phenothiazinkörpers Megaphen im EEG beschrieben. Im Laufe der Jahre erfolgten zahlreiche andere Studien über Medikamente, die in der psychiatrischen Therapie Erfolge gezeigt hatten. So untersuchten im Jahre 1959 z.B. Fink (31) und Bente und Itil (9) unabhängig voneinander Einflüsse psychotroper Substanzen auf das Hirnstrombild. Es stellte sich heraus, daß der visuellen Auswertung von EEG-Ableitungen einmal Grenzen der Informationsgewinnung gesetzt sind und daß sich zusätzlich verschiedene Meinungen über die Interpretation einer EEG-Ableitung bilden können (20), die eine Objektivierung und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse unmöglich machen. Aus diesem Grunde wurden Verfahren entwickelt, die eine computermäßige Auswertung der EEG-Ableitung durchführen können, wobei Wirkungen erfaßt werden, die der visuellen Auswertung nicht zugänglich sind (74). Darüber hinaus erscheint es denkbar, die unendlich vielen Informationen über den Funktionszustand des menschlichen Gehirns, die mit der EEG-Ab-

leitung gewonnen werden, so auszuschöpfen, daß mehrere Dimensionen gleichzeitig erfaßt werden können (74).

Betrachtet man die bereits erwähnten Informationen, so erscheint es zunächst gänzlich unverständlich, warum es sinnvoll sein soll, die Wirkungen eines Betarezeptorenblockers im EEG an gesunden Probanden zu untersuchen, auch wenn man bedenkt, daß bisher eigentlich nur Psychopharmaka für solche aufwendigen Untersuchungen in Betracht gekommen sind.

Die WHO bezeichnet als Anxiolytika Substanzen, die in der Lage sind, pathologische Angst, Spannung und innere Unruhe zu beseitigen bzw. zu verändern, ohne einen negativen Effekt auf die Wahrnehmungsempfindungen und Denkleistungen des Patienten auszuüben. Auch stellt die Gefahr einer Gewöhnung des Patienten an das Medikament, mit all den Folgen der Drogenabhängigkeit, ernste Anforderungen an den behandelnden Arzt. Die herkömmlichen Anxiolytika, wie z.B. das Diazepam, genügen weder der Definition der WHO, noch führt es zu keiner Abhängigkeit (Hawkins, 44; Neftel, 83; Angst und Woggon, 2).

Die volle Aufmerksamkeit sollte, nach Meinung von Hawkins (44), jenen Präparaten gelten, die weder zu einer Sedierung des Patienten führen, noch die Gefahr einer Drogenabhängigkeit mit sich bringen. Die Betablocker können diese beiden Voraussetzungen erfüllen, denn sie führen zu keiner Leistungsbeeinträchtigung und zeigen bisher keine Anzeichen für Gewöhnung (Kelly, 63; Benkert, 5).

Was die Frage der anxiolytischen Wirkung der Betablocker betrifft, so finden sich erste positive Beschreibungen bereits in der Arbeit von Granville-Großmann und Turner aus dem Jahre 1966 (40), die Patienten mit Angstsymptomen mit Propanolol behandelten. Es folgten weitere Veröffentlichungen von Wheatley im Jahre 1969 (109), Suzman im Jahre 1971 (97) und Tyrer und Lader im Jahre 1973 (105), die Verbesserungen von Betablockern gegenüber Plazebowirkungen nicht nachweisen konnten.



Durch weitere Studien (Scharbach, 91; Hawkings, 44; Kelly, 62) konnte nachgewiesen werden, daß eine Differenzierung der Angst notwendig ist, um die anxiolytische Wirkung der Betablocker zu erfassen. Nach heutiger Auffassung gilt es als allgemein anerkannt, daß Betablocker bei Angstpatienten mit überwiegend somatischen Anteilen und bei Examensängsten erfolgreich sein können (Benkert, 4; Cuche, 22; Freedman, 35).

Nachdem die psychiatrische Wirksamkeit bei Angstpatienten zumindest in einem Teil der Studien als nachgewiesen gilt, wird die Frage, inwieweit Betablocker eine zentralnervöse Wirksamkeit haben, weiterhin konträr diskutiert.

Wird die anxiolytische Wirkung des Betablockers durch einen auf das ZNS bedingten Effekt oder durch eine periphere Wirkung ausgelöst?

Es muß als konsequent erachtet werden, dieselben EEG-Untersuchungen, die bei den klassischen Psychopharmaka zur Erstellung eines Wirkprofiles gedient haben, auch an einem Betablocker durchzuführen. Aus den genannten Gründen ist eine pharmakoelektroenzephalographische Untersuchung nicht nur sinnvoll, sondern auch angezeigt.

In dieser Arbeit werden die Effekte des Betablockers Cloranolol auf das EEG gesunder Probanden dargestellt, wobei einige Fragestellungen Berücksichtigung finden werden, die über die bereits vorliegenden Arbeiten zur Wirkung der Betablocker auf das EEG hinausgehen. Bei dem Betablocker Cloranolol handelt es sich um eine Substanz, zu der bisher keine klinischen Erfahrungen über einen anxiolytischen Effekt vorliegen, so daß durch diese Studie erste Informationen über das Wirkprofil im EEG erarbeitet werden sollen.

Zahlreiche Autoren haben bereits den Einfluß der Betablocker sowohl im tierexperimentellen Bereich als auch an Probanden auf den Verlauf der Hirnstromkurve untersucht (96, 84, 86). In diesen Fällen wurde das klinische EEG angewandt. Die unterschiedliche Beurteilung der Ergebnisse ist

auch auf die mangelnde Reproduzierbarkeit bei der Bewertung des klinischen EEG zurückzuführen. Erst die Anwendung der Methode des sogenannten quantitativen Pharmako-Elektroenzephalogramms auch bei der Beurteilung der Wirkprofile von Betablockern brachte neue Anhaltspunkte. Wagner und Mitarbeiter (106) untersuchten die Wirkungen von drei Betablockern (Propanolol, Oxprenolol, Mepindolol) auf das EEG nach einmaliger Applikation an gesunden Probanden.

In dieser ersten Studie über den Betablocker Cloranolol soll es darauf ankommen,

- a) EEG-Wirkungen im Vergleich zu Plazebo nachzuweisen
- b) ein Wirkprofil im Vergleich zu Benzodiazepam zu beschreiben.

Zur besseren Differenzierung der Wirkungen werden zwei verschiedene Vigilanzbedingungen betrachtet. Aus Beobachtungen von Matousek und Petersen (80), Saletu und Grünberger (87) und Matejcek (79) ergeben sich Hinweise, daß in einer fünfminütigen EEG-Ableitung eine stabile Vigilanz aufrecht erhalten werden kann. Es ist weiterhin aus den Untersuchungen über Wirkprofile der klassischen Psychopharmaka bekannt, daß sich sedierende Eigenschaften eines Pharmakon deutlicher bei einem höheren Vigilitätszustand und stimulierende Effekte besser bei einem niedrigeren Vigilanzniveau darstellen lassen (Herrmann, 50; Bente, 6).

Durch zahlreiche Untersuchungen, die vor allem von Fink und Itil durchgeführt wurden, zeigte es sich, daß es nicht befriedigen konnte, sich mit Beschreibungen über Wirkprofile von Psychopharmaka im EEG zufriedenzugeben. Es wurde als sinnvoll erachtet, Klassifikationsmodelle zu erstellen, die eine Zuordnung eines Psychopharmakons zu einer klinisch definierten Wirkklasse aufgrund von typischen EEG-Veränderungen ermöglicht. Erste Ansätze finden sich bei Fink (30) und Itil (56), aber auch andere Autoren wie z.B. Bente (8) und Saletu (88) unternahmen Versuche, die gebräuchlichen Psychopharmaka zu klassifizieren. Die anhand von visuellen Aus-

wertungen entstandenen Klassifikationen führten zu klassenspezifischen Modellen, denen aber die objektive Basis noch fehlte (Herrmann, 47).

Basierend auf umfangreichen Ergebnissen über Wirkprofile von Psychopharmaka entwickelte Herrmann (50) ein "objektives Klassifikationssystem zur Darstellung klinisch therapeutischer Psychopharmakaklassen mit der quantitativen Elektroenzephalographie". In der ersten Studie wird dieses Verfahren erstmals bei dem Betablocker angewandt, was einige Fragen aufwirft, wenn man bedenkt, daß Betablocker in dem Klassifikationsmodell bisher nicht berücksichtigt wurden. Im Mittelpunkt soll die Überlegung stehen, inwieweit sich der Betablocker in die klassischen vier Psychopharmakaklassen glaubwürdig integrieren läßt, oder ob es erwähnenswert erscheint, für diese Substanz eine neue Gruppe zu diskutieren.

Anhand der gleichzeitigen Untersuchung von Diazepam als Standardanxiolytikum, welches zu charakteristischen, bereits bekannten Veränderungen sowohl im EEG als auch zu eindeutigen Ergebnissen im Klassifikationsmodell führt, soll die Auswertung der visuellen Betrachtung und das Klassifikationsmodell überprüft werden.

In einer zweiten Studie, die sich an die erste anschließt, sollen dann einige weiterführende Gesichtspunkte Berücksichtigung finden. Es wird die Beobachtungszeit nach einer einmaligen Applikation des Medikaments auf die Meßzeitpunkte 6 h und 9 h post ausgedehnt, so daß über die Erfahrung der bisher vorliegenden Publikationen hinaus der Verlauf innerhalb eines Tages besser beschrieben werden kann. Saletu (89) berichtete über ausgedehnte Veränderungen zum Meßzeitpunkt 6 h post im Pharmako-EEG-Profil von Anxiolytika. Welche Veränderungen innerhalb der einzelnen Frequenzbandvariablen lassen sich für den Betablocker Cloranolol nach 6 h und 9 h nachweisen?

Damit die Ergebnisse nicht vom Zufall bestimmt werden, stellt sich die Frage, wie stabil EEG-Analysen in einer Probanden-

gruppe sind, die nur mit Placebo behandelt werden. In dieser zweiten Studie ergibt sich die Möglichkeit zu untersuchen, zu welchen Veränderungen es im EEG innerhalb eines Tagesverlaufs bei Placebomedikation kommt und welche Unterschiedlichkeiten sich bei den beiden Vigilanzbedingungen darstellen. Nach Künkel (72) läßt sich ein systematischer Rhythmus im EEG nachweisen, der zu einem Maximum der Ausprägung aller Frequenzbänder um die Mittagszeit führt. Um die pharmakoinduzierten EEG-Veränderungen zu erfassen, bedarf es genauer Kenntnis der EEG-Veränderungen unter Placebomedikation. Ergeben sich Anhalte für die Vermutung, daß es einen Tagesrhythmus im quantitativen EEG gibt, der fälschlicherweise als Medikamenteneffekt interpretiert wird?

Vor allem Künkel und Mitarbeiter (74) wiesen seit längerem darauf hin, daß eine topographische Differenzierung des EEG eine wichtige zusätzliche Informationsquelle darstellt, die Berücksichtigung finden müsse. In einer Untersuchung von Heinze und Künkel (45), die die Veränderungen mehrerer psychotroper Substanzen mit der Methode der quantitativen Elektroenzephalographie anhand von unterschiedlichen topographischen Ableitpunkten verglichen, zeigt sich die Wichtigkeit, die komplexen Wirkungsgefüge zu unterscheiden. Neben dem okzipital gelegenen Ableitpunkt O_2-T_6 soll auch noch eine EEG-Ableitung aus dem zentralen Bereich (C_Z-T_6) zusätzliche Informationen liefern. Machleidt (78) untersuchte den Tagesrhythmus im EEG an gesunden Probanden an mehreren Ableitpunkten. Er beobachtete, genau wie Künkel, daß es Tagesgipfel im EEG gibt, die in Abhängigkeit zur Topographie des Ableitungspunktes stehen. Aus diesem Grunde soll der Frage nachgegangen werden, wie sich einmal die Veränderungen über den Tagesverlauf und an den beiden Ableitpunkten für Placebo und zweitens für den Betablocker Cloranolol darstellen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß folgende Ziele verfolgt werden sollen:

Einmal soll untersucht werden, welche Veränderungen sich für Cloranolol gegenüber Placebo im EEG nachweisen lassen, ob es

Anhaltspunkte für zentralnervöse Wirkungen gibt, ob die unterschiedlichen Vigilanzbedingungen einen Einfluß ausüben und zu welcher Gruppe der Psychopharmaka sich der Betablocker Cloranolol klassifizieren läßt.

In einer zweiten Studie sollen dann die Veränderungen des Betablockers bei einem erheblich verlängerten Beobachtungsintervall im Mittelpunkt stehen, weiterhin auch die Frage, inwieweit sich ein zirkadianer Rhythmus im EEG für Plazebo zeigt. Am Anfang dieser Arbeit wird ein kurzer Einstieg in die pharmakologischen Eigenschaften der Betablocker gegeben. Daran soll sich eine Erläuterung über die Entwicklung des quantitativen Pharmako-EEG's unter besonderer Berücksichtigung der in dieser Studie angewandten Parametrisierung mit Hilfe der Powerspektralanalyse und dem Klassifikationsmodell anschließen.

2. PHARMAKOLOGIE

2.1 Wirkungen und Indikationen von Betarezeptorenblockern

"Betablocker sind Substanzen, die reversibel und kompetitiv Betarezeptoren im sympathischen System zu blockieren vermögen" (2).

Chemisch weisen die Betablocker eine strukturelle Ähnlichkeit mit den Katecholaminen auf, was Voraussetzung für ihr Wirkungsprinzip der kompetitiven Verdrängung ist.

Bei allen Betablockern finden sich zusätzliche Merkmale, die mit unterschiedlicher Stärke wirken (108).

- 1.) Organselektivität
- 2.) Membranstabilisierung
- 3.) Intrinsic activity = betaadrenerge Eigenwirkung

In den letzten Jahren wurden in der pharmazeutischen Industrie vorwiegend solche Betarezeptoren entwickelt, die sich durch hohe Organselektivität auszeichnen. Dabei sollen die Betablocker, die Isoprenalinwirkung am Herzen hemmen, nicht aber die sog. Beta_2 -Rezeptoren an der Bronchialmuskulatur.

Betarezeptorenblocker haben als weitere Eigenschaft eine unspezifische Membranwirkung gezeigt, die chinidin ähnlichen Charakter hat und die verantwortlich ist für einen antiarrhythmischen Effekt. Da es sich bei den Betarezeptorenblockern um kompetitive Antagonisten der Betasympathomimetika an Betarezeptoren handelt, besitzen die verschiedenen Betablocker eine gewisse "intrinsic sympathomimetic activity". Die unterschiedliche Substitution am Molekül bestimmt über die Stärke der sympatholytischen und sympathomimetischen Wirkung. Eine solche betaadrenerge Eigenwirkung besitzen sowohl Alprenolol (Aptin^R), Pindolol (Visken^R) als auch Oxprenolol (Trasicor^R). Bei Propanolol (Dociton^R) ist diese sympathikomimetische Wirkung nicht beschrieben worden (41, 84). Durch diese unterschiedlichen Merkmale der Betarezeptorenblocker werden die einzelnen Substanzen voneinander abgegrenzt.

Die Einführung der Betablocker war nach Frishman (37) ein herausragendes Ereignis in der Pharmakologie. Im Laufe der Jahre hat sich das Indikationsgebiet der Betablocker ständig erweitert. Heute werden die Betablocker hauptsächlich angewandt bei:

- 1.) kardialen Symptomen
- 2.) Hypertonie
- 3.) psychiatrischen Krankheitsbildern.

In der Psychiatrie wurden die Betablocker bei verschiedenen psychosomatischen und psychiatrischen Indikationen eingesetzt.

Anwendung fanden die Betablocker bei funktionellen kardio-vaskulären Störungen, bei Psychosen, bei Tremor, in der Anxiolyse, bei Drogenabhängigkeit und als Antistressmittel, wobei die Wirksamkeit von den einzelnen Autoren unterschiedlich beurteilt wird (36, 39, 41, 60, 77, 82, 100, 102). Die hauptsächlichen Vorteile der Betablocker werden neben der therapeutischen Wirksamkeit in den wenigen Nebenwirkungen, der geringen Leistungsbeeinträchtigung und in dem Ausbleiben der Suchtgefahr gesehen (32, 38, 65).

2.2 Studien über die anxiolytische Wirkung von Betablockern

Bei Angstpatienten werden die Betablocker seit ca. 10 Jahren eingesetzt (5), wobei es widersprüchliche Literaturhinweise gibt, die hier nur durch einige wenige Beispiele aufgezeigt werden sollen. Nach Hawkins (44) bietet der Betablocker die "Aussicht auf Anxiolytikum, das nicht sediert und so nicht Gefahr läuft, eine neue Ära der Drogenabhängigkeit einzuleiten".

Erste Erfahrungen über anxiolytische Wirkungen von Propanolol werden in der Arbeit von Granville-Grossmann und Tyrer (40) beschrieben, die trotz einiger Einschränkungen Propanolol eine positive Beeinflussung von Angstzuständen zuschreiben. Andere Autoren wie Tyrer und Lader (105), Wheathley (109), Suzman (97) beurteilen die anxiolytische Wirkung

von Propanolol als gering. In den folgenden Jahren wurden weitere Studien publiziert, die sich mit der anxiolytischen Wirkung von Betablockern beschäftigen, wobei zwei Überlegungen im Vordergrund standen. Einmal wurde die Frage aufgeworfen, inwieweit Betarezeptorenblocker eine zentralnervöse Wirksamkeit haben und zum zweiten, welche Formen der Angst sich mit Betablockern erfolgreich therapieren lassen.

Die zentralen Wirkungen der Betablocker hängen ab von der Penetrationsfähigkeit des Pharmakons durch die Blut-Liquor-Schranke, die von der Lipophilität bestimmt wird. Propanolol gilt als ein sehr lipophiler Betablocker im Gegensatz zu Oxprenolol (19). Weiterhin wird auf ein unterschiedliches Verteilungsmuster der Betablocker in den einzelnen Hirnarealen hingewiesen.

Hatten bereits Granville-Grossmann und Tyrer (40) nur eine signifikante Überlegenheit von Propanolol gegenüber Placebo für solche Symptome gefunden, die durch Übererregung des autonomen Nervensystems bedingt sind, so brachten auch die Ergebnisse von Tyrer und Lader (104) weitere Anhaltspunkte dafür, daß Propanolol vor allem bei Angstpatienten mit vorwiegend somatischen Beschwerden wirksam ist.

Die Unterscheidung zwischen zentralen und peripheren Wirkungen der Betarezeptorenblocker ist äußerst schwierig (66). Einige Untersucher gelangten zu dem Ergebnis, daß sowohl die betarezeptorenblockierende Wirkung als auch die membranstabilisierende Wirkung für die zentralnervösen Effekte der Betarezeptoren verantwortlich sein könnten (82, 60).

Bonn und Mitarbeiter (17) beschrieben eine anxiolytische Wirkung von Practolol bei Patienten mit Angstzuständen. Da es sich bei Practolol um einen Betablocker handelt, der nur geringfügig in das Zentralnervensystem penetrieren kann, führten die Autoren den anxiolytischen Effekt auf eine periphere Wirkung des Betablockers zurück.

Auf der anderen Seite liegen auch Publikationen vor, in denen die direkte zentralnervöse Wirkung von Betablockern be-

schrieben werden. Orzack u. Mitarb. (84) fanden bei therapieresistenten, schizophrenen Freiwilligen im EEG nach Medikation mit Propanolol ein den Benzodiazepinen ähnliches EEG-Profil. Sie sahen eine Zunahme der Beta-, Delta- und Theta-Aktivität bei gleichzeitiger Abnahme der Alphafrequenzen. Ein ähnliches EEG-Profil für Propanolol wurde auch von Wagner u. Mitarb. (106) gefunden, der zusätzlich noch den Betablocker Mepindolol auf zentralnervöse Wirkungen im EEG untersuchte. Mepindolol zeigte im Vergleich zu Placebo eine deutliche Wirkung auf das menschliche EEG, was durch Mock und Künkel bestätigt wurde (81).

Es liegen auch zahlreiche Berichte über Nebenwirkungen von Betablockern vor, die eindeutig dem ZNS zuzuordnen sind. Neben den Symptomen wie Schwindel, Benommenheit, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, verschwommene Bilder beim Sehen finden sich auch Beschreibungen von Halluzinationen und Zuständen von Depressionen bei Patienten (94, 54, 75).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die psychotrope Wirksamkeit von Betablockern von verschiedenen Untersuchern widersprüchlich beurteilt wird.

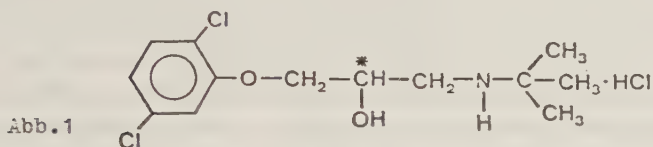
Erwartungsangst, Lampenfieber, Examens-, Vortragsangst, Angstzustände mit somatischen Symptomen sind Indikationen für die Therapie mit einem Betablocker (65), der bei somatischen Angstsymptomen bessere Ergebnisse gezeigt hat als bei Ängsten, die sich vorwiegend auf psychischer Ebene manifestieren. Hawkings (44) hält aus den genannten Gründen als Erstpräparat für eine Therapie der pathologischen Angst eher einen Betablocker als ein sedierendes Anxiolytikum für geeignet.

Da die Nebenwirkungshäufigkeit unter Berücksichtigung der Kontraindikationen bei Betablockern von Benkert (5) mit weniger als 5 % angegeben wird, ist es verständlich, warum Betablocker bei Angstpatienten gerne ausprobiert werden.

2.3 Der Betarezeptorenblocker Cloranolol

Wie alle bisher entwickelten Beta-Sympatholytika leitet sich auch Cloranolol chemisch vom Isoproterenol, dem Prototyp eines Beta-Sympathomimetikums ab.

Bei Cloranolol handelt es sich chemisch um
d,1 - 1 / 2 - 5 - Dichlorphenoxy / 3 - Tertiär -
Butyl - Amin - 2 Propanol HCL



Cloranolol besitzt in der 3,5 Stellung zwei Cl-Atome, die die Affinität zu den Betarezeptoren modifizieren. Der chemische Charakter und die Stellung des Substituenten am aromatischen Ring beeinflusst die intrinsische Aktivität, die unspezifischen Membranwirkungen, die Selektivität für die Blockade von β_1 - und β_2 -Rezeptoren und die pharmakokinetischen Parameter (1). Ist die relative spezifische Wirkungsstärke (Blockade der Beta-Rezeptoren) und die unspezifische Wirkungsstärke bekannt, so läßt sich aus dem Verhältnis von spezifischer zu unspezifischer Wirkung die sogenannte "Kardiospezifität" beschreiben. Bei Stellung des Substituenten in para-Position anstatt in ortho-Position besteht eine höhere Affinität zu β_1 -Rezeptoren in bestimmten Dosierungsbereichen (42, 43).

Aufgrund von zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen scheint der Betarezeptorenblocker Cloranolol feste und lang anhaltende Bindung zu β -adrenergen Rezeptoren zu besitzen. Die Blockade der Rezeptoren wurde sowohl in vivo als auch in vitro als 3-8 mal so stark wie Propanolol beschrieben. Der negativ inotrope Effekt von Cloranolol wurde als vergleichbar mit Oxprenolol und als wesentlich schwächer als Pindolol beschrieben (24). Im Vergleich zu Propanolol zeigt

te Cloranolol eine stärkere Blockade des chronotropen Effektes von Isoprenalin und eine stärkere antiarrhythmische Wirkung (99). Im Gegensatz zur bekannten intrinsischen Aktivität von Pindolol am Herzen konnte für Cloranolol keine sympathikomimetische Eigenwirkung nachgewiesen werden (99, 23, 64, 17). Die Substanz wird als ein nicht-kardioselektiver Betablocker eingestuft, denn sowohl β_1 - als auch β_2 -Rezeptoren werden gleichermaßen gehemmt. Die kardiodepressive Wirkung von Cloranolol erscheint gegenüber Propanolol geringer zu sein, und für die lokalanästhetische Wirkung wird bei beiden Betablockern kein Unterschied gesehen.

Wenn es auch nicht möglich ist, tierexperimentelle Ergebnisse auf humane Verhältnisse zu übertragen, so ergeben sich doch Anhaltspunkte dafür, daß Cloranolol eine feste und lang anhaltende Bindung an die betaadrenergen Rezeptoren aufweist, so daß Cloranolol als ein lang wirksamer Betablocker einzuschätzen ist.

Die bisherigen Untersuchungen über die klinische Wirksamkeit von Cloranolol beruhen auf Ergebnissen, die an Patienten mit Hypertonie, Arrhythmien, Angina pectoris und hyperkinetischem Herzsyndrom erfaßt wurden. Teny u. Mitarb. (98) beschrieben sowohl eine signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks als auch der Pulsfrequenz bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Solti u. Czako (95) untersuchten die elektrophysiologischen Veränderungen von Cloranolol am Herzen bei Patienten und kam zu dem Schluß, daß die Substanz starke antiarrhythmische Wirkung bei supraventrikulären Tachykardien zeigte. Der Effekt der Substanz auf die Senkung der Herzfrequenz wurde von Borbola (99) in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Fenyvesi u. Sebestyen (25) als wesentlich wirksamer im Vergleich zu Propanolol beschrieben. Török u. Mitarb. (101) berichteten über ähnliche Ergebnisse bei Patienten mit Hypertonie, wobei die Autoren meinten, daß die Senkung der Herzfrequenz nicht dosisabhängig war, da eine Steigerung der Dosierung keinen vermehrten Abfall der Frequenz zeigte.

Die Art und die Häufigkeit der Nebenwirkungen von Cloranolol lagen im Rahmen der von anderen Betablockern beschriebenen unerwünschten Wirkungen (99, 101). Die Halbwertszeit wurde mit mehr als 10 Stunden angegeben (24). Aufgrund der vorliegenden klinischen Studien scheint die therapeutische Wirksamkeit von Cloranolol bei Patienten mit der Diagnose Hypertonie, supraventrikuläre Arrhythmien, obstruktive Kardiomyopathie und Angina pectoris belegt.

Klinische Studien über eine mögliche streßabschirmende und anxiolytische Wirksamkeit von Cloranolol liegen nicht vor. Aus den pharmakologischen Prüfungen ist für Cloranolol eine dem Propanolol vergleichbare Wirkungsqualität auf die zentralnervöse Ebene zu vermuten, die durch eine lang anhaltende Blockade der Betarezeptoren und eine relativ hohe Lipidlöslichkeit unterstützt wird (99).

2.4 Diazepam

Diazepam gehört zu der Gruppe der Benzodiazepine, die in den letzten Jahren zu einem der meist verordneten Medikamente geworden sind. Neben der anxiolytischen weist Diazepam sedativ-hypnotische, muskelrelaxierende und antiepileptische Wirkungen auf. Die Angriffspunkte des Diazepam werden ins zentralnervöse System lokalisiert, wobei die Benzodiazepine auf Transmittersysteme wirken. Die Benzodiazepine werden bei innerer Unruhe und Angst, bei bestimmten depressiven Verstimmungen, bei Schlafstörungen, aber auch bei pathologischen Auswirkungen des Alltagsstresses eingenommen.

Als Nebenwirkungen stehen die Sedierung und die Minderung der geistigen Leistungsfähigkeit im Mittelpunkt. Hinzu kommen die Schläfrigkeit und die Somnolenz, die abhängig sind von der Dosierung und die die Einengung der Persönlichkeit vervollständigen können (75).

In neuerer Zeit liegen viele Berichte, wie z.B. die von Tyrer u. Rutherford (103) und Schöpf (92) vor, die über die Gefahr der Gewöhnung an Diazepam berichten. In beiden Berichten wurden nach langfristigem Gebrauch von Diazepam nach der Be-

endigung der Therapie ernste Entzugerscheinungen gesehen. Neben Störungen der Wahrnehmung, Persönlichkeitsveränderungen sowie Beeinträchtigungen von Konzentration, Aufmerksamkeit und Antrieb kam es nach Absetzen zu Angstzuständen, Depression, Herzklopfen und Schwächeanfällen.

Sowohl die Benzodiazepine als auch die Betablocker stellen eine symptomatische Behandlung der Angstsymptome dar, die nicht dazu geeignet sind, Probleme zu lösen, mit denen ein Mensch nicht fertig zu werden glaubt (75). Aus diesem Grunde sollten Anxiolytika möglichst nur kurzfristig eingenommen werden, um eine Gewöhnung zu vermeiden (2).

3. DAS QUANTITATIVE PHARMAKO-EEG

3.1 Entwicklung - von der Ausgangsinformation zu den Zielvariablen

"Die EEG-Analyse ist eine empfindliche und objektive, nicht belastende Methode, um pharmakologische Einflüsse auf die zerebrale Tätigkeit zu erfassen". (Künkel, 72).

Bereits Berger (11) hatte erkannt, daß der visuellen EEG-Auswertung Grenzen gesetzt sind, die nur durch eine objektive Analysemethode überschritten werden können. Damals wurde die Entwicklung aber wegen des riesigen Rechenaufwandes nicht weiter verfolgt.

Der Sinn einer Automatisierung der EEG-Befunde wird darin gesehen, den Informationsgehalt der EEG-Ableitung besser auszunutzen, um Einblicke über Strukturbeziehungen der Hirnaktivität zu erfassen, die sich der visuellen Beurteilung entziehen (20, 72). Mit Hilfe der EEG-Analyse lassen sich voneinander unabhängige Zielvariablen bilden, die es ermöglichen, die vielschichtigen Verbindungen in mehrdimensionalen Begriffsräumen zu projizieren (50, 72).

Wird die Entwicklung der Pharmako-EEG-Analyse in einem zeitlichen Rahmen betrachtet, so lassen sich nach Fink (28) drei Phasen gegeneinander abgrenzen.

- 1.) 1929-49 Beschreibungen der EEG-Veränderungen nach visuell erfaßbaren Gesichtspunkten
- 2.) 1950-63 Einführung der Amplitudenintegration
- 3.) 1962 bis heute Einführung der Digitalcomputer, die
Frequenz,
Amplitude und
Frequenzvariabilität

berücksichtigen können. Um die Veränderungen durch psychotrope Substanzen darstellen zu können, bedient man sich heute der Intervallanalyse oder der Powerspektralanalyse (Herrmann, 50; Itil, 58).

In dieser Studie wird die Powerspektralanalyse angewendet, die das einzigste Verfahren ist, das mathematisch eindeutig definiert werden kann. Um die Möglichkeit zu schaffen, daß dieses Verfahren auch von einem nicht mit den Methoden Vertrauten verstanden werden kann, und unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die EEG-Analyse in zunehmendem Maße eingesetzt wird (72), soll, auch wenn es vielleicht über die eigentliche Zielsetzung hinausgeht, eine kurze Darstellung dieses Verfahrens verdeutlichen.

Die unendliche Menge der Daten einer EEG-Ableitung muß reduziert werden, was dazu führt, daß bestimmte Merkmale auf Kosten anderer hervorgehoben werden (Cooper, 20). Die sinnvolle Auswahl von relevanten Informationen, die sich in mehreren Schritten vollzieht, ist notwendig, um eine Zielvariablenbildung durchzuführen. Zu beachten ist, daß bei der Transformation der EEG-Ableitung ein Abstraktionsniveau erreicht wird, das modellhaften Charakter hat (49).

Die einzelnen Verfahrensschritte, die bei beiden EEG-Analysemethoden durchgeführt werden müssen, werden in folgender Reihenfolge absolviert:

EEG-Ableitung

Filterung

Digitalisierung

Parametrisierung

Mittelung

Variablenbildung

Zielvariablenbildung

Um die EEG-Ableitung möglichst von Artefakten und Muskelpotentialen frei zu halten bzw. den Einfluß zu vermindern, werden Filter eingesetzt. Dabei gibt es die Möglichkeit, sowohl Hoch- als auch Tiefpaßfilter einzusetzen.

Die Digitalisierung ist notwendig, um eine erste Reduktion der unendlichen Werte in endlich viele Werte zu erzielen (Herrmann, 50). Die Abtastrate muß so kurz sein, daß Signaländerungen nicht zwischen zwei Abtastpunkten auftreten können (Cooper, 20). Deshalb erfolgt die Digitalisierungsrate so, daß das Abtastintervall mindestens doppelt so hoch ist wie die obere Grenzfrequenz der im Signal vorkommenden Frequenzkomponenten (20, 50).

Im nächsten Schritt erfolgt die Parametrisierung, die als die Beschreibung biologischer Prozesse mit Hilfe von Modellen aufgefaßt wird (50). Es werden Parameter gebildet, die die statistische Verteilung von Systemen berücksichtigen und somit auf die Modellebene projiziert werden. Nachdem eine Mittelung der gewonnenen Parameter erfolgt ist, werden im nächsten Schritt multivariante Statistiken eingesetzt, um zu einer Herausarbeitung der Variablen und anschließend der Zielvariablen zu gelangen.

3.2 POWERSPEKTRALANALYSE UND VARIABLENBILDUNG

Ausgehend von den EEG-Ableitungen wurden in dieser Studie eine Filterung von 1,3 Hz Hochpaß und 35 Hz Tiefpaß bei 48 dB/Oktave durchgeführt. Anschließend erfolgte die Digitalisierung mit 100/sec.

Bei der Parametrisierung durch das Modell der Powerspektralanalyse wird davon ausgegangen, daß das EEG eine zeitliche Konstanz aufweist und eine Normalverteilung der Amplitudenwerte vorliegt (72, 50, 20).

Die Fourier-Transformation basiert auf der Annahme, daß das EEG-Signal durch Summation aus einer endlichen Anzahl von Sinusschwingungen unterschiedlicher Frequenz, Amplitude und Phase genau approximiert werden kann.

Dies darf aber nicht zu dem Mißverständnis führen, daß das Gehirn Sinuswellen produziere (Künkel, 72). Es handelt sich bei der Transformation nur um eine Beschreibung einer Funktion, aus denen sich das Signal theoretisch zusammensetzen

läßt (Wehrli, 107). Zur vollständigen Beschreibung des EEG-Signals wird nicht nur die Amplitude, sondern auch die Anzahl der vorhandenen Wellen benötigt, deshalb wird das EEG in Frequenzkomponenten zerlegt, aus denen dann die Amplitude errechnet werden kann (20, 107).

Die Amplitudenwerte werden quadriert und in Abhängigkeit von der Frequenz des Powerspektrums dargestellt, wobei in dem Powerspektrum die Gesamtleistung für den analysierten EEG-Abschnitt steckt. Da die absolute Power interindividuellen Unterschieden unterliegt (50), ist es notwendig, eine Normierung auf Bezugswerte durchzuführen. Wird eine Frequenzauflösung in Schritten von 0,5 Hz im Bereich von 1,5 Hz bis 30 Hz durchgeführt, so ergeben sich insgesamt 57 Variablen für die relativen Powerwerte und ein absoluter Powerwert. Die Frequenzauflösung mit den 58 Variablen wird nicht etwa für das ganze EEG ermittelt, sondern das EEG wird in Zeitabschnitte a 10 sec geteilt, und es werden für jeden Abschnitt diese 58 Variablen errechnet. Dabei werden die relativen Powerwerte bei der Frequenzauflösung von 0,5 Hz als Prozentwert der Gesamtpower für den jeweiligen Zeitabschnitt angegeben. Rein rechnerisch ergibt sich:

58 Variablen x 30 Zeitabschnitte
1740 x 3 Meßzeitpunkte
5220 Werte pro Proband.

Aus den 30 Epochen werden Mittelwerte gebildet. Um statistische Analysen durchführen zu können, müssen die Variablen reduziert werden, wobei das Ziel ist, mit weniger Parametern auszukommen, ohne einen großen Informationsverlust hinnehmen zu müssen (26). Dieses Problem der Datenreduktion läßt sich auf unterschiedliche Arten lösen, wobei neue Modellannahmen vorausgesetzt werden müssen. Grundsätzlich stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

1.) Klinische Frequenzbandeinteilung (Matousek, 80),

2.) Frequenzbandeinteilung aufgrund von Faktorenanalyse
(Herrmann, 50; Bente, 6).

Die von Fichte und Herrmann beschriebene Frequenzbändereinteilung aufgrund von Faktorenanalyse wurden in dieser Studie angewandt. Herrmann u. Mitarb. (52) stellten fest, daß die Frequenzbandvariablen sich sinnvoll zu 6 Frequenzbändern zusammenfassen lassen. Trotz der Reduktion der 57 Variablen auf 6 Frequenzbandvariablen können 91-96 % der Gesamtvarianz ausgeschöpft werden (48).

Die Faktorenanalyse legt folgende Frequenzbandeinteilung nahe:

Δ^F	-	0,5 - 6,0 Hz
Θ^F	-	6,0 - 8,5 Hz
α_1^F	-	8,5 - 10,5 Hz
α_2^F	-	10,5 - 12,5 Hz
β_1^F	-	12,5 - 18,5 Hz
β_2^F	-	18,5 - 21,0 Hz
β_3^F	-	21,0 - 30,0 Hz

Anhand der Abbildung 2 sind die einzelnen Verfahrensschritte der Powerspektralanalyse abzulesen.

POWERSPEKTRALANALYSE

E E G - A B L E I T U N G

FILTERUNG	HOCHPASS 1,3 Hz
	TIEFPASS 35 Hz
	48 dB/Oktave
DIGITALISIERUNG	100/sec
PARAMETRISIERUNG	57 REL. POWERWERTE
	1 ABS. POWERWERT
	30 EPOCHEN à 10 sec
MITTELWERTBILDUNG	aus 30 EPOCHEN
	MITTELWERTE
ZIELVARIABLEN	6 FREQUENZBÄNDER
	6 REL. POWERWERTE
	1 ABS. POWERWERT
	FÜR JEDEN MESSZEITPUNKT

Abb. 2.: Schematische Darstellung der einzelnen Verfahrensschritte für die Powerspektralanalyse

Jede EEG-Ableitung des Probanden wird durch 7 Informationen repräsentiert, die für drei Meßzeitpunkte vorliegen, was einem Vektor von 21 Komponenten für eine Proband-Behandlungseinheit entspricht.

Zu der Powerspektralanalyse werden sowohl die Häufigkeiten als auch die Amplituden des EEG-Signals berücksichtigt, was eine differenzierte Interpretation verlangt. Ergeben sich Änderungen in den relativen Poweranteilen in einem Frequenzband, so muß auch die Gesamtpower berücksichtigt werden, denn Zu- bzw. Abnahmen in relativen Powerwerten können nur im Zusammenhang mit der Gesamtpower gesehen werden (Herrmann, 47). Nimmt z.B. die relative Power im Delta- und Theta-Bereich zu und gleichzeitig die Gesamtpower ab, so resultiert daraus keine wesentliche Änderung der absoluten Power im langsamen Bereich.

Nach Matejcek (79 a) ergibt sich die Möglichkeit, durch einige EEG-Parameter unter standardisierten experimentellen Bedingungen Aufschluß über den Zustand der Vigilanz und dessen Veränderungen zu erhalten. Neben der visuellen Interpretation der Veränderungen von prä nach post unter den Prüfsubstanzen steht mit dem Vigilanzindex, der sich aus der Division der Alpha^F -Anteile durch die Delta^F - und Theta^F -Anteile ergibt, ein Maßstab für die Veränderung der Vigilanz zur Verfügung.

3.3 Zur Klassifizierung von Psychopharmaka

In zahlreichen Untersuchungen, die vor allem von Fink (29) und Itil (56) an gesunden Probanden nach einmaliger oraler Verabreichung durchgeführt wurden, beschreiben diese beiden Autoren EEG-Veränderungen, die sich nach Einnahme von Psychopharmaka ergaben. Die Auswertungen beruhen zunächst auf visuellen Beobachtungen, die es dem erfahrenen EEG-Auswerter erlaubten, einige Effekte von psychotropen Medikamenten zu differenzieren (58) und sie anschließend klassenspezifisch darzustellen.

Fink (29) ging von der Vorstellung aus, daß Psychopharmaka charakteristische Veränderungen im EEG verursachen, die sich sinnvoll gegeneinander abgrenzen lassen und die eine Klassifikation erlauben. Auch Saletu (89) und Itil (56) erscheint es möglich, mittels der Intervall- bzw. Spektralanalyse psychopharmakologische Klassen zu erstellen.

Das EEG bot sich aus einer anderen Überlegung für eine Klassifikation der Psychopharmaka insofern an, weil es eine nicht invasive Untersuchung ist und weil in einer Ableitung sämtliche Informationen, die benötigt werden, enthalten sind (72). Im Laufe der letzten Jahre wurde aber klar, daß diese Klassifikationsmodelle, die auf subjektiver Beurteilung basieren, eine zu starke Vereinfachung der Verhältnisse bedeuten und auf einer zu unsicheren Grundlage beruhen. Es wurde als unbefriedigend erachtet, daß es z.T. zu sehr widersprüchlichen Aussagen kam, die nicht nur auf unterschiedliche methodische Ansätze zurückzuführen waren, sondern wahrscheinlich auch auf die visuelle und damit subjektive Beurteilung (50).

Dieser Nachteil war unter anderem Anlaß für Herrmann, ein Klassifikationsmodell zu entwickeln, das die Auswertungen von klassenspezifischen EEG-Veränderungen mittels EEG-Analyse auf eine objektive Ebene bringen soll.

Bevor dieses Modell kurz erläutert wird, sollen aber zwei Fragen kurz angesprochen werden, deren Beantwortungen bei der Beurteilung der Ergebnisse zu beachten sind.

- 1.) Warum ist eine Einführung eines Klassifikationsmodells überhaupt sinnvoll?
- 2.) Welche Prämissen werden zur Erstellung der Regeln vorausgesetzt?

Bei der Anwendung eines Klassifikationsmodells, nach einer einmaligen oralen Medikation an gesunden Probanden, lassen sich neue Substanzen auf ihre Klasseneigenschaften prüfen. Die Zuordnung aufgrund definierter Klassenmerkmale zu einer bestimmten Klasse ermöglicht einen ersten Anhaltspunkt für die klinische Wirksamkeit der Substanz. Somit erscheinen in

einer frühen Phase der Entwicklung einer neuen Substanz Hinweise über den klinischen Indikationsbereich möglich (58). Werden Substanzen klassifiziert, die nicht zu den klassischen Psychopharmaka gehören, wie z.B. die Betablocker, so ist das Klassifikationsergebnis wesentlich unsicherer. Die Interpretierbarkeit der Klassifikationsergebnisse wird natürlich bei diesen Medikamenten erschwert, und es bleibt dann späteren klinischen Ergebnissen vorbehalten, eine endgültige Klärung herbeizuführen.

Es ergeben sich folgende Hypothesen nach Herrmann (50):

- 1.) Die verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen beruhen auf unterschiedlichen Störungen des ZNS, die funktionale Auswirkungen haben und sich im EEG darstellen lassen.
- 2.) Die verschiedenen Psychopharmaka haben unterschiedliche Wirkungen zur Folge, die eine Einteilung in Klassen erlaubt.
- 3.) Die klassenspezifischen Wirkungen lassen sich im EEG gegeneinander abgrenzen.

Im EEG ist nicht nur Sedierung oder Stimulierung des ZNS darstellbar. Beispielsweise läßt sich eine Sedierung durch ein Benzodiazepin von einer Sedierung durch ein Phenothiazin oder ein trizyklisches Antidepressivum diskriminieren.

3.3.1 Klassifikationsmodell mit Hilfe der Power-spektralanalyse

Nachdem die visuelle EEG-Auswertung und die subjektive Interpretation zu klassenähnlichen Zuordnungen von Psychopharmakawirkungen aufgrund des EEG geführt hatte, wurde von Herrmann (50) ein Modell entwickelt, welches die subjektive Klassifikation von Pharmawirkungen durch eine objektive ersetzen soll.

Dieses Klassifikationsmodell beruht auf der Ableitung O_2-A_2 und gründet sich auf die einmalige orale Verabreichung eines Medikamentes bei gesunden Probanden. Zur Entwicklung dieses

Verfahrens diene eine möglichst trennscharfe klassenspezifische Projektion der Pharmawirkungen, die eine Zuordnung einer Substanz zu einer Klasse ermöglicht. Dabei ging Herrmann zusätzlich von der Vorstellung aus, neben den bereits erwähnten Überlegungen, daß eine Therapie mit einem Psychopharmakon auch an einem gesunden Probanden nach einmaliger Applikation zu ähnlichen Änderungen im EEG führt, wie die chronische Therapie mit einem Psychopharmakon bei Patienten. Sowohl von Saletu u. Grünberger (87) als auch Matejcek (79) und Itil (57) liegen Berichte vor, die Anhaltspunkte für die Bestätigung dieser Annahme liefern. Um dies nochmals zu verdeutlichen: Es wird nicht angenommen, daß die EEG-Änderungen beim Gesunden nach Akutgabe mit denen von Kranken nach chronischer Medikamenteneinnahme identisch sind. Allerdings wird angenommen, daß die Qualität der Änderungen nicht grundsätzlich unvergleichbar sei. Es gibt vielmehr eine Reihe von Anhaltspunkten dafür, daß sich Änderungsmerkmale im EEG sowohl beim Gesunden als auch beim Patienten finden. Als Grundlage wird die fünfminütige EEG-Ableitung genommen, die in die bekannten Frequenzbändervariablen eingeteilt wird und aus der sich pro Ableitung 6 relative Powerwerte sowie die absolute Power beschreiben lassen. Die 7 Meßwerte aus den Powerspektren werden zu dem Meßzeitpunkt Prä, 1 h und 3 h nach Einnahme des Medikamentes gebildet. Anschließend werden diese Werte zu einer Proband-Behandlungs-Einheit zusammengefaßt, so daß die Ergebnisse jedes Probanden durch einen Vektor, der aus 21 Komponenten besteht, repräsentiert werden. Vorgegeben sind die klassischen vier Psychopharmakagruppen und Placebo, so daß eine Projektion der Substanzwirkungen in einem 5-dimensionalen Vektor möglich ist. Die Zuordnungswahrscheinlichkeit zu den fünf Klassen erfolgt durch eine Multiplikation der Powerwerte der einzelnen Probanden mit dem Koeffizienten der Diskriminanzfunktion. Die Werte werden dann in Wahrscheinlichkeiten transformiert, wobei die Summe aller Wahrscheinlichkeiten 100 % ergibt. Die für jede Substanzklasse angegebenen Wahrscheinlichkeitsmaße der geprüften Substanz lassen auch eine Aussage über die Überschneidungen zu

anderen Substanzklassen zu. Als Zuordnungsmöglichkeiten sind folgende Klassen benannt:

- 1.) Neuroleptika
- 2.) Antidepressiva
- 3.) Anxiolytika
- 4.) Psychostimulantia
- 5.) Plazebo

Der eigentliche Vorteil des Klassifikationsmodells ist darin zu sehen, daß es möglich ist, für ein neues Pharmakon, das einer bestimmten Klasse zugeordnet wird, Anhaltspunkte für den möglichen klinischen Einsatz zu bekommen. Ob dieses auch für den Betablocker gilt, muß fraglich erscheinen, da in diesem Klassifikationsmodell betablockierende Substanzen keine Berücksichtigung gefunden haben. Aus diesem Grunde gilt dem Klassifikationsergebnis für den Betablocker Cloranolol ein zweifaches Interesse. Einmal kann sich eine Aussage über die Substanz ergeben, und zum zweiten stellt sich die Frage, inwieweit das Modell Vertreter dieser Substanzklassen glaubwürdig einstufen kann.

4. PROBANDEN UND METHODIK

4.1 Probanden und Teilnahmebedingungen

An der ersten Studie nahmen 15 und an der zweiten 12 männliche Probanden teil, im Alter von 18 bis 40 Jahren (21 bis 35 Jahren), mit einem Körpergewicht von 60 bis 80 kg, bei denen sich keinerlei Hinweise auf eine klinische oder psychiatrische Erkrankung ergaben. Alle Probanden mußten sich einer Voruntersuchung unterziehen, bei der

- a) eine klinische Untersuchung und Anamnese,
- b) ein Laborstatus,
- c) ein EKG und
- d) ein klinisches EEG

erhoben wurden. Die Einnahme von Medikamenten mußte der Proband vor Beginn der Studie absetzen. Die Probanden, die in der letzten Zeit vor Prüfungsbeginn über längere Zeit Medikamente eingenommen hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Im EEG durften sich keine Artefakte zeigen, und der Proband mußte sich gut entspannen können.

Bei der Beurteilung des klinischen EEG mußten die Probanden einen okzipitalen α -Rhythmus mit einem normalen klinischen Befund aufweisen. Probanden mit sehr niedriger α -Amplitude wurden nicht einbezogen. Bei der hier getroffenen Auswahl können 7-8 von 10 Probanden, die sich zu einer Untersuchung melden, berücksichtigt werden. Daraus ist zu folgern, daß eine extreme Auswahl getroffen wurde. Diese Feststellung scheint wichtig, wenn die Ergebnisse hinsichtlich Verallgemeinerungsfähigkeit interpretiert werden sollen.

4.2 Prüfungsablauf und Prüfsubstanzen

Die Studie wurde als eine kontrollierte Doppelblindstudie mit einem zusätzlichen Adaptionstag durchgeführt.

Jeder Proband erhielt in wöchentlichen Abständen jeweils einmal oral ein Medikament. Zur Ausschaltung unkontrollierter Einflüsse wurde für jede Versuchsperson eine Randomisierung

der Substanzen durchgeführt. Dem Probanden wurden in der ersten Studie entweder

- 1.) 2 mg Cloranolol
- 2.) 5 mg Cloranolol
- 3.) 10 mg Cloranolol
- 4.) 10 mg Diazepam oder
- 5.) Plazebo

und in der zweiten Studie

- 1.) 5 mg Cloranolol
- 2.) 10 mg Cloranolol
- 3.) Plazebo

gegeben. Zur Wahrung des Doppelblindsystems besaßen alle Präparate dieselbe Form und Farbe. Die Probanden wurden gebeten, am Morgen des Untersuchungstages ausgeschlafen und nach leichtem Frühstück im Labor zu erscheinen, wobei sie vorher auf den Genuß von Alkohol und die Einnahme von Medikamenten verzichten sollten.

Um 8.00 Uhr wurde eine erste EEG-Ableitung durchgeführt, die später bei der Auswertung den Prä-Wert bildete, und der Proband nahm direkt danach die zu prüfende Substanz ein. Es erfolgte dann eine EEG-Registrierung nach einer und nach drei Stunden in der ersten Studie und in der zweiten nach 3, 6 und 9 Stunden.

4.3 ELEKTROPHYSIOLOGISCHE METHODEN

4.3.1 Technik

Die Elektroden wurden entsprechend dem 10/20 System an folgenden Punkten gesetzt:

Fp₂ F₄ C₄ P₄ O₂ T₂ T₆ A₂

und zusätzlich eine Erdelektrode auf die Mitte der Stirn. In der zweiten Studie wurden noch an die Ableitepunkte F_z und C_z Elektroden geklebt. Es wurden Klebeelektroden aus Silber/Silberchlorid mit Kollodium-Technik benutzt. Die Elektroden trocknen leicht und gut an, so daß sie nicht vor jeder Mes-

sung erneuert werden müssen, sondern den ganzen Versuchstag an derselben Stelle fixiert bleiben, was eventuelle Fehlerquellen durch Abweichungen der Fixierstellen der Elektroden ausschließt.

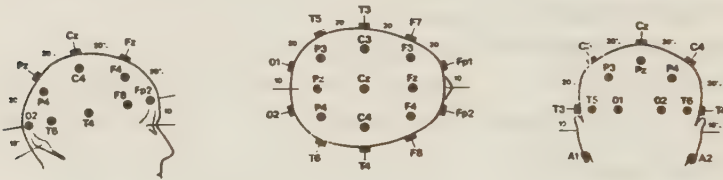


Abb. 3

Der Elektrodenübergangswiderstand durfte nicht höher als $5\text{ k}\Omega$ sein und wurde vor jeder Messung geprüft. Weiterhin erfolgte eine gleichzeitige EKG-Ableitung, die eine Identifizierung von EKG-Artefakten sowie eine Bestimmung der Herzfrequenz ermöglichte.

Die elektrophysiologischen Daten sowie eine Start-Stop- und Artefaktmarkierung der Time Code und die Reaktionszeit wurden auf 1 Zoll Magnetbänder aufgezeichnet, die bei einer Bandgeschwindigkeit von 15/16 ips (Intermediate band) mitliefen.

Die EEG-Ableitungen wurden auf einem Mingograf (93) der Firma Siemens durchgeführt, der 8 bis 21 EEG-Kanäle besitzt.

Zu Beginn jeder Aufzeichnung wurde über die Elektrodeneingänge O_2 und T_6 eine Eichung mit einem Sinussignal von 30 Hz und $100\text{ }\mu\text{V}$ durchgeführt. Die Dauer der Eichung betrug 30 sec. Das Eichsignal kam von einem frequenzamplituden-stabilisierten, batteriebetriebenen Generator, und es wurde auf dem Magnetband mitregistriert.

Von jedem Probanden wurde jeweils eine fünfminütige Ruheableitung (RS) und eine Ableitung mit Reaktionszeitbedingungen (RT) aufgezeichnet und ausgewertet. Über einen Wiedergabeverstärker wurde das Signal nach Aufnahme auf den Hauptverstärker des EEG-Gerätes übermittelt und geschrieben.

Die EEG-Assistentin konnte, mit einer Verzögerung von 1 sec, Artefakte durch Knopfdruck markieren. Diese Artefakte gingen dann später nicht in die Auswertung mit ein.

4.3.2 Vigilanzbedingungen während der Ableitung

Es wurde sowohl eine mindestens fünfminütige Ableitung unter Reaktionszeitbedingungen mit höherem Vigilanztonus (RT) als auch unter Ruhebedingungen (RS) abgeleitet. Während der Ableitungen saß der Proband in einem bequemen Stuhl, die Augen waren geschlossen und in dem lärmgeschützten Raum herrschte Dämmerlicht. Während der Ruheableitungen (RS) befand sich die Vigilanz des Probanden in den von Bente (6) beschriebenen EEG-Wachstadien von A_1 bis A_4 . In dem Augenblick, in dem der Proband Anzeichen für ein Weggleiten ins B-Stadium bot, wurde er durch ein akustisches Signal von der Assistentin geweckt. Während der Ableitungen unter Reaktionszeitbedingungen (RT) wurden dem Probanden in randomisierter Reihenfolge und mit unterschiedlichen Zeitabständen von einem Generator entweder ein hoher Ton (1000 Hz) oder ein tiefer Ton (500 Hz) angeboten. Nach der Wahlentscheidung des Probanden sollte er so schnell wie möglich mit Knopfdruck entweder rechts oder links reagieren. Deshalb hielt der Proband in der rechten und linken Hand eine zu betätigende Drucktaste, die mit dem hohen bzw. tiefen Ton gekoppelt war.

Zwei Vigilanzbedingungen werden dann einbezogen, wenn man nicht weiß, ob eine Substanz sedierenden oder stimulierenden Einfluß haben wird.

Unter der niedrigen Vigilanz (RS) lassen sich in diesem Modell häufig stimulierende Effekte besser zeigen. Liegt jedoch ein höherer Vigilanztonus (RT) vor, so lassen sich sedierende Eigenschaften einer Substanz besser von Placebo diskriminieren. Probanden, die zur Ausgangsmessung (etwa 8.00 Uhr morgens) noch etwas müde sind, zeigen unter der RS-Bedingung häufig stärkere Vigilanzzunahme von morgens nach mittags als unter RT-Bedingung. Dies ist verständlich, da die Müdigkeit durch die RT-Bedingung nicht zum Tragen kommen kann.

4.3.3 Parametrisierung des EEG-Signales

Vor der Digitalisierung wurde das EEG analog Signal mit 48 dB/Oktave bei 0,5 Hz Hochpaß und 35 Hz Tiefpaß gefiltert. Die Digitalisierungsrate betrug 100 Hz. Mit der Fast/Fourier-Transformation wurden Powerspektren geschätzt. Die Glättung des Spektrums wurde mit dem Hamming-Fenster durchgeführt. Aus den Einzelspektren wurden Mittelwerte über 5 min berechnet. Aus jedem Mittelwertspektrum wurden pro Proband, Prüftag und Meßzeitpunkt für die EEG-Ableitung O_2-T_6 die folgenden 9 Variablen (Frequenzbänder) gebildet, die als Zielvariablen in die statistische Auswertung eingingen:

Delta ^F :	1,5	bis	5,5 Hz
Theta ^F :	5,5	bis	8,5 Hz
Alpha ₁ ^F :	8,5	bis	10,5 Hz
Alpha ₂ ^F :	10,5	bis	12,0 Hz
Beta ₁ ^F :	12,0	bis	18,0 Hz
Beta ₂ ^F :	18,0	bis	21,0 Hz
Beta ₃ ^F :	21,0	bis	30,0 Hz
Gesamtpower	1,5	bis	30,0 Hz
dominante Frequenz.			

In der zweiten Studie wurden die EEG-Daten der Ableitungen O_2-T_6 und C_z-T_6 nach dem gleichen Verfahren mit Hilfe der Power-Spektralanalyse parametrisiert. Es wurden die gleichen Zielvariablen getrennt für jede EEG-Epoche (Vigilanzbedingung und Ableitung) wie oben angegeben gebildet. Lediglich die Grenze zwischen Delta^F und Theta^F war um 0,5 Hz auf 6,0 Hz verschoben.

4.3.4 Statistische Auswertung

Es erfolgte eine Auswertung der Ableitung O_2-T_6 getrennt nach den beiden Vigilanzbedingungen. Es wurden Histogramme der Mittelwerte der relativen Poweranteile an der Gesamtpower zu den Meßzeiten prä, 1 std. und 3 std. post über

die Frequenzbänder und für alle Frequenzbandvariablen über die Zeit erstellt. Im prüfstatistischen Sinne wurde die Null-Hypothese jeweils mit Hilfe multivarianter Statistik (Manova) geprüft, und zwar zum einen über die Zeit (Berücksichtigung aller drei Meßzeitpunkte) bei festem Frequenzband und zum anderen über die Frequenzbänder (Berücksichtigung aller neun Frequenzbandvariablen) bei festem Zeitpunkt. Außerdem wurde der Vigilanzindex nach Matejcek (79 a) für beide Vigilanzbedingungen errechnet. Die Klassifikation der Prüfsubstanzen erfolgte mit dem von Herrmann u. Mitarb. (51) beschriebenen Klassifikationssystem für psychotrope Substanzen unter Anwendung einer 5 Gruppen linearen Diskriminanzanalyse. Als Zuordnungsmöglichkeiten waren folgende Psychopharmakaklassen vorgegeben:

Antidepressiva,
Neuroleptika,
Anxiolytika,
Psychostimulantien und
Plazebo.

Im zweiten Teil wurde sowohl die Ableitung O_2-T_6 als auch C_z-T_6 für die zwölf Probanden unter den beiden Vigilanzbedingungen ausgewertet. Zu den Meßzeitpunkten prä, 3, 6 und 9 std. post wurden sämtliche Zielparameter erstellt. Für die Ableitung O_2-T_6 wurde der Vigilanzindex nach Matejcek (79 a) berechnet. In dieser Studie wurden Blutdruck und Puls zu allen Meßzeitpunkten erfaßt, die mit einfachen Varianzanalysen bewertet wurden. Es wurde jeweils Plazebo gegen Verum ausgewertet.

Ähnlich wie bei der ersten Prüfung wurde multivariant über alle Meßzeitpunkte und EEG-Variablen getestet. Um dem multivarianten Problem bei der Prüfstatistik gerecht zu werden und nicht falsch positive Ergebnisse zu riskieren, wurden Nachfolgetests nur dann zugelassen, wenn der multivariante Test auf dem 5 %-Niveau (zweiseitig) signifikant war (Scheffe-Test). Diese Nachfolgetests lassen paarweise Vergleiche der einzelnen Verummedikationen zu Plazebo zu. Diese kon-

servative Vorgehensweise führt erfahrungsgemäß oftmals nicht zu statistisch signifikanten Ergebnissen, auch wenn man deskriptiv aufgrund der Konsistenz der Änderungen den Eindruck hat, daß ein medikamentöser Effekt vorhanden ist. Umgekehrt kann man bei dieser vorsichtigen Vorgehensweise davon ausgehen, daß sich die Ergebnisse auch von anderen Laboratorien und bei Variationen der Methodik reproduzieren lassen.

5. ERGEBNISSE DES PHARMAKO-EEG

5.1 Beschreibung der Ausgangslage der Probanden im EEG

Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen, ist es zunächst sinnvoll, die Ausgangslage der Probanden im EEG für den α^F -Anteil und die dominante Frequenz zu analysieren. Die dominante Frequenz liegt in der ersten Studie bei allen Prüfsubstanzen bei den Ausgangswerten für das niedrigere Vigilanzniveau (RS) zwischen 10,2 Hz und 10,5 Hz und bei höherem Vigilanzniveau (RT) zwischen 10,4 und 10,6 Hz.

Der α^F -Gesamtanteil, der sich aus dem α^F_1 - und α^F_2 -Anteil aus den prä-Werten ergibt, liegt für alle Probanden unter niedrigerem Vigilanzniveau (RS) zwischen 62 % und 64 % und unter höherem Vigilanzniveau (RT) zwischen 62 % und 66 %. Für 5 mg Cloranolol ergibt sich der niedrigste Anteil und für 10 mg Cloranolol der höchste Anteil.

Die Veränderungen der dominanten Frequenz von prä nach post sind für alle Prüfsubstanzen als sehr gering anzusehen, denn die maximale Veränderung ergibt sich für 2 mg Cloranolol von 10,2 Hz auf 10,5 Hz unter RS-Bedingung. Auch der α^F -Gesamtanteil zeigt zum Meßzeitpunkt 3 h post ein ähnliches Bild wie die prä-Werte. Nur unter 10 mg Diazepam kommt es unter RT-Bedingung zu einem Abfall des α^F -Gesamtanteils zum Meßzeitpunkt 3 h post unter 60 %.

5.2 Darstellung der Mittelwerte für die Ableitung O_2-T_6 Ruhebedingungen (RS)

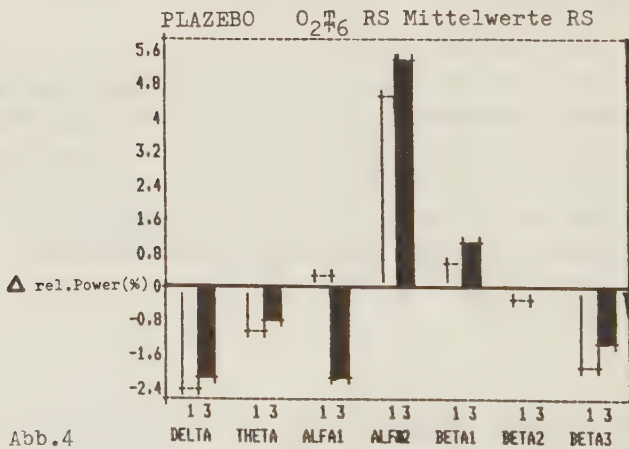
Um einen Eindruck von den wichtigsten Veränderungen zu erhalten, werden im folgenden die prä-post-Differenzen je Vigilanzbedingung und Behandlung über die einzelnen EEG-Variablen dargestellt. Dabei handelt es sich um die Mittelwerte aller Probanden, die zu den einzelnen Meßzeitpunkten erfaßt wurden.

Vigilanzbedingung RS

Plazebo

Der ΔF - und ΔF_1 -Anteil nehmen ab, der ΔF_2 -Anteil nimmt deutlich zu, der ΔF_1 -Anteil erhöht sich im Gegensatz zu dem ΔF_3 -Anteil, der von prä nach post abnimmt. Die dominante Frequenz und die absolute Power bleiben von prä nach post unverändert.

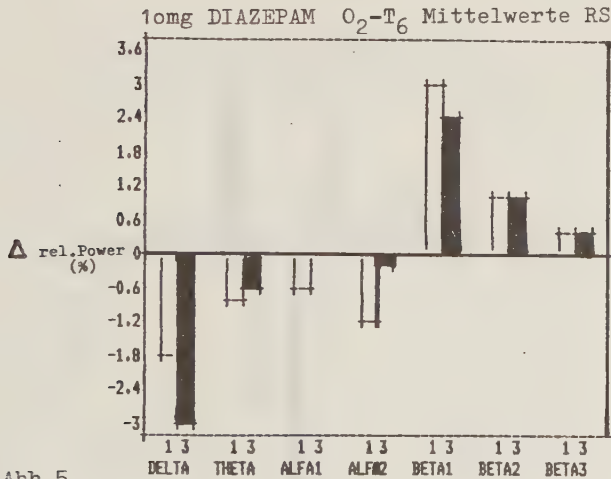
Visuell imponiert diese Powerspektraländerung als Zunahme der schnellen Alpha-Aktivität und Abnahme im langsamen Frequenzbereich.



10 mg Diazepam

Der Delta^F-Anteil nimmt stärker ab als der Theta^F-Anteil.
Die Alpha₁^F- und Alpha₂^F-Anteile bleiben nahezu unverändert.
Der Beta₁^F-Anteil weist eine erhebliche Zunahme auf, der
Beta₂^F- und Beta₃^F-Anteil nimmt geringfügig zu, die dominante
Frequenz und die absolute Power verändern sich nicht.

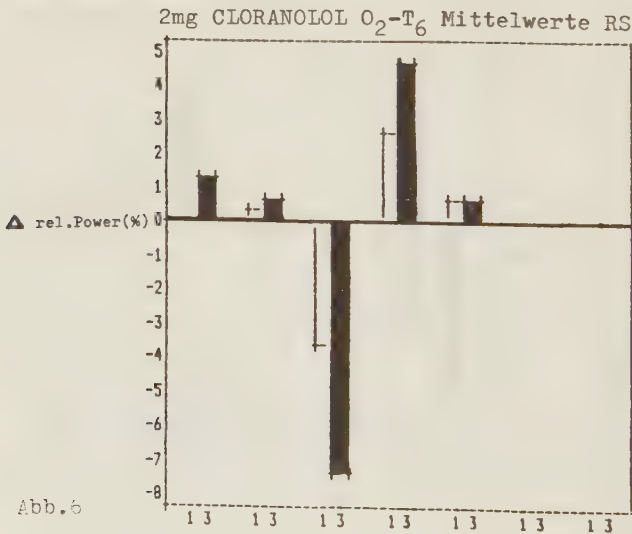
Visuell imponiert diese Änderung als massive Zunahme von
langsamen Betawellen.



2 mg Cloranolol

Der Delta^F- und Theta^F-Anteil nehmen nur minimal zu, der Alpha₁^F-Anteil nimmt stark ab, und der Alpha₂^F-Anteil nimmt zu. Die dominante Frequenz ändert sich um 0,3 Hz, und die absolute Power nimmt um 10 % von prä nach post zu. Es erfolgt eine Aktivitätsverlagerung vom langsamen zum schnellen Alpha-Anteil hin.

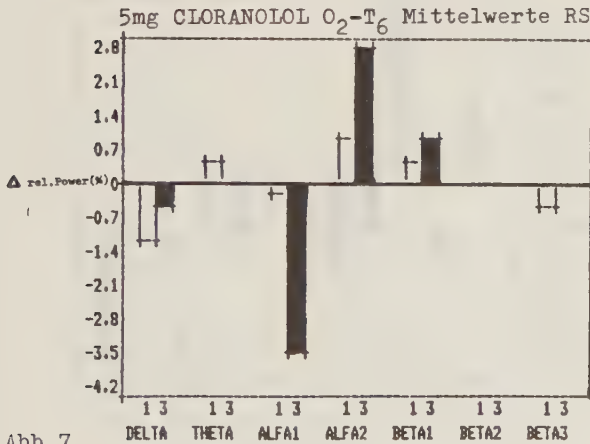
Visuell imponiert die Poweränderung als Vermehrung schneller Alpha-Anteile okzipital.



5 mg Cloranolol

Der ΔF -Anteil nimmt leicht ab, der Alpha_1^F -Anteil wird deutlich vermindert, der Alpha_2^F -Anteil wird vermehrt. Der Beta_1^F -Anteil steigt leicht an, die anderen Betaparameter bleiben ungefähr gleich. Die dominante Frequenz verändert sich nicht, und die absolute Power nimmt um 10 % zu.

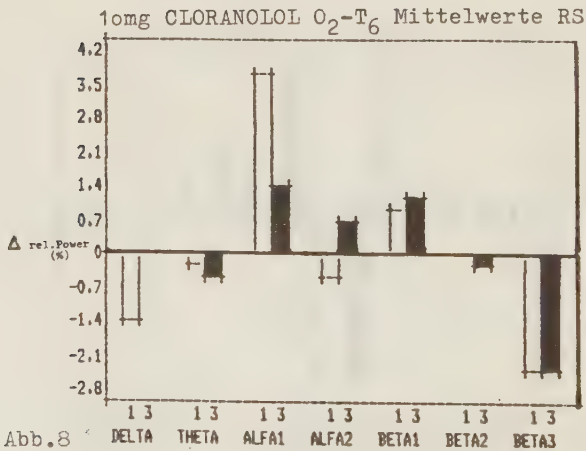
Visuell imponiert diese Änderung als okzipitale Alpha-Beschleunigung.



10 mg Cloranolol

Die Delta^F- und Theta^F-Anteile sind nahezu unverändert. Der Alpha₁^F-Anteil nimmt zu, der Beta₁^F-Anteil nimmt geringfügig zu, während der Beta₃^F-Anteil abnimmt. Die dominante Frequenz bleibt konstant, und die absolute Power zeigt keine Veränderung von prä nach post.

Visuell imponiert diese Änderung als eine Zunahme von Wellen im Bereich 8 - 15 Hz. Auffallend ist die Zunahme vorwiegend langsamer Alphawellen im Bereich 8 - 10 Hz.



5.3 Vigilanzbedingung RT

Plazebo

Der ΔF -Anteil nimmt geringfügig ab, der ΔF -Anteil nimmt ab, der ΔF_2 -Anteil nimmt zu und die ΔF -Aktivität bleibt ungefähr gleich. Die dominante Frequenz bleibt konstant und die absolute Power nimmt zu.

Visuell fällt eine Abnahme langsamer sowie eine Zunahme schneller Alpha-Frequenzen auf.

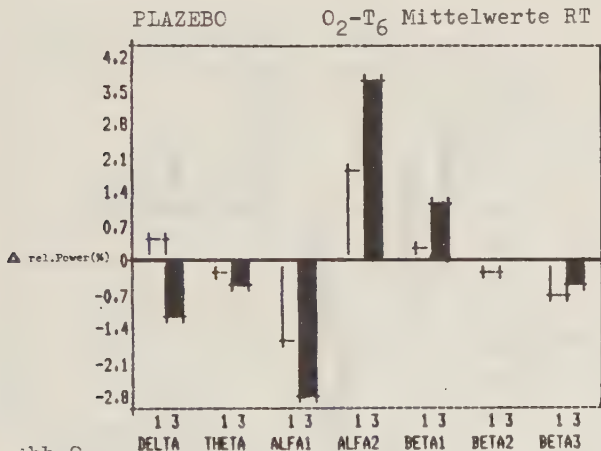
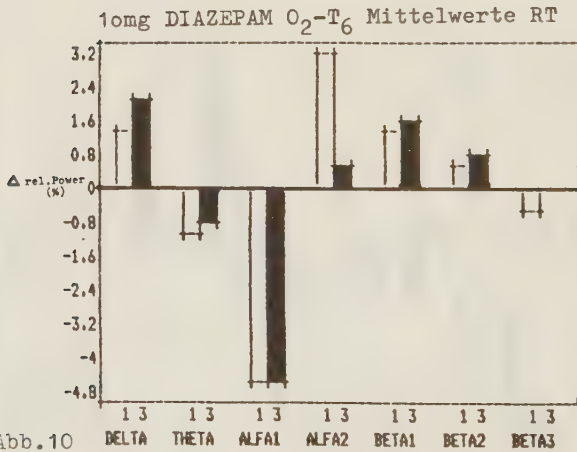


Abb.9

10 mg Diazepam

Der Delta^F-Anteil nimmt zu, der Theta^F-Anteil nimmt stark ab. Der Alpha₂^F-Anteil nimmt zu, und der Beta₁^F- und Beta₂^F-Anteil nehmen zu. Die dominante Frequenz bleibt konstant, und die absolute Power bleibt nahezu unverändert.

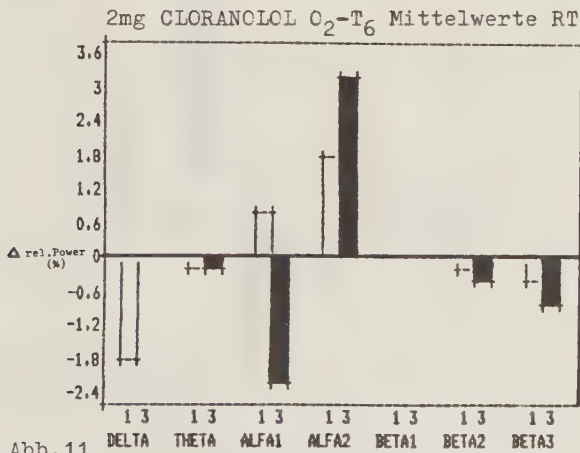
Visuell imponiert hier eine Zunahme langsamer Betawellen.



2 mg Cloranolol

Der Delta^F-Anteil nimmt ab, der Theta^F-Anteil bleibt gleich. Der Alpha₁^F-Anteil nimmt ab, der Alpha₂^F-Anteil nimmt zu. Der Beta^F-Anteil bleibt unverändert, die Anteile für Beta₂^F und Beta₃^F nehmen leicht ab. Die dominante Frequenz bleibt konstant, die absolute Power ist 3 h post um nahezu 10 % erniedrigt.

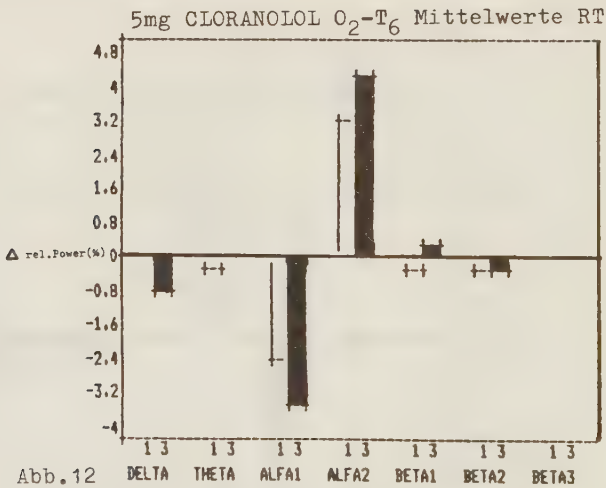
Das visuelle Bild ist gekennzeichnet durch Abnahme langsamer und Zunahme schneller Alphawellen.



5 mg Cloranolol

Der Delta^F-Anteil und der Theta^F-Anteil bleiben ungefähr gleich, der Alpha₁^F-Anteil nimmt ab und der Alpha₂^F-Anteil zu. Die Anteile der Beta^F-Bereiche bleiben gleich und die dominante Frequenz ist unverändert, die absolute Power nimmt um 10 % zu.

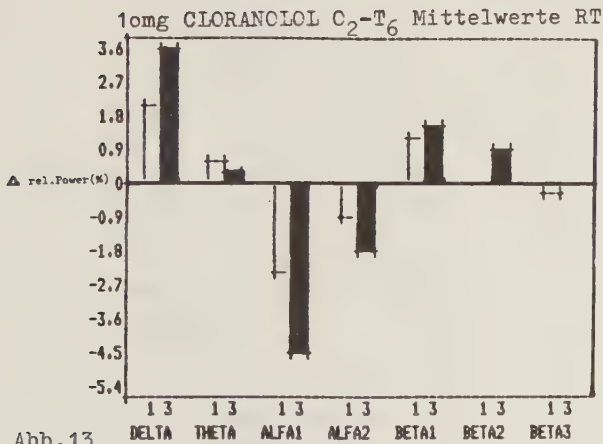
Auch hier fällt visuell eine Abnahme langsamer und eine Zunahme schneller Alpha-Anteile auf.



10 mg Cloranolol

Der Delta^F-Anteil nimmt zu und der Theta^F-Anteil bleibt gleich. Sowohl Alpha₁^F-Anteil als auch Alpha₂^F-Anteil nehmen ab. Der Beta₁^F-Anteil nimmt leicht zu, die dominante Frequenz bleibt genauso unverändert wie die absolute Power.

Visuell zeigt sich eine Zunahme der langsamen Frequenzen bei gleichzeitiger Abnahme der Alphawellen.



5.4 Vigilanzindex unter RS- und RT-Bedingungen

Um zusätzliche Informationen über den Zustand der Vigilanz und deren Veränderung nach Einnahme des Medikamentes zu gewinnen, werden für alle Behandlungen und für beide Vigilanzbedingungen der Vigilanzindex nach Matejcek (79 a) ausgerechnet. Der Vigilanzindex ergibt sich aus

$$V I : \quad \frac{\text{Alpha}_1^F + \text{Alpha}_2^F}{\text{Delta}^F + \text{Theta}^F}$$

Vigilanzbedingung RS

Es ergeben sich die in Abbildung 14 ausgerechneten Ergebnisse für die niedrigere Vigilanzbedingung.

Wird von den Ausgangswerten ausgegangen, so ergibt sich für Plazebo und 5 mg Cloranolol im Vergleich zu anderen Prüfsubstanzen eine niedrigere Ausgangslage. Insgesamt können die Werte des Vigilanzindex für die prä-Messung aller Prüfsubstanzen als vergleichbar angesehen werden. Während es unter Plazebo und 10 mg Diazepam zu einem deutlichen Anstieg des Vigilanzindex von prä nach post kommt, zeigt Cloranolol keine vergleichbare Zunahme, eher eine Abnahme.

0 ₂ T ₆ RS VIGILANZINDEX			
	prä	1h	3h
PLA	2,78	3,52	3,35
10mg DIA	2,98	3,26	3,51
2mg Cloran.	3,16	3,18	2,79
5mg Cloran.	2,73	2,79	2,68
10mg Cloran.	2,91	3,41	3,04
PLA=PLAZEBO DIA=DIAZEPAM Cloran.=CLORANOLOL			

Abb. 14

Vigilanzbedingung RT

Die Spannbreite des Vigilanzindexes für die Ausgangswerte ist als breit zu bezeichnen. Der Wert für 5 mg Cloranolol fällt etwas aus der allgemeinen Vigilanzausgangslage heraus. Der Zuwachs des Vigilanzindexes für Plazebo ist zwar erheblich geringer als unter RS-Bedingungen, ist aber eindeutig als Zunahme der Vigilanz über den Tag zu interpretieren. Sowohl 10 mg Diazepam als auch 10 mg Cloranolol führen zu einer Abnahme des Vigilanzindexes, die unter 10 mg Cloranolol von dem höchsten Ausgangswert auf den niedrigsten Wert zum Meßzeitpunkt 3 h post abfällt. Die Ergebnisse ergeben sich aus Abbildung 15.

O ₂ T ₆ RT VIGILANZINDEX			
	prä	1h	3h
PLA	3,01	3,06	3,37
10mg DIA	3,05	2,95	2,61
2mg Cloran.	3,11	3,49	2,84
5mg Cloran.	2,58	2,64	2,71
10mg Cloran.	3,36	2,86	2,52
PLA=PLAZEBO DIA=DIAZEPAM Cloran.=CLORANOLOL			

Abb.15

5.5 Deskriptive Betrachtung der einzelnen Wirkprofile

Vergleicht man die Mittelwerte der Zielvariablen des Pharmako-EEGs unter Placebo bei den beiden unterschiedlichen Vigilanzzuständen, so lassen sich gleiche Änderungen der Poweranteile von prä nach post erkennen. Sowohl unter RS als auch unter RT kommt es unter Placebo zu Änderungen, die sich als Abnahme der Δ^F -, α_1^F - und β_3^F -Anteile bei gleichzeitiger Zunahme von α_2^F -, β_1^F -Anteilen und der absoluten Power darstellen. Diese Änderungen der Poweranteile von prä nach post unter Placebo müssen bei der Bewertung der Ergebnisse der anderen Behandlungen berücksichtigt werden, denn es handelt sich hierbei um Änderungen im EEG über den Tagesverlauf. Die Wirkungen unter Placebo werden später noch diskutiert.

Das Wirkprofil von 10 mg Diazepam zeigt eine Zunahme der relativen Poweranteile im Betabereich sowohl unter RS als auch unter RT-Bedingungen bei gleichzeitiger Abnahme der Gesamtpower. Der Δ^F -Anteil wird unter RS vermindert bei gleichzeitiger Verminderung von dem α_2^F -Anteil, wohingegen unter RT-Bedingungen der Δ^F - und α_2^F -Anteil zunehmen. Die Zunahme der langsamen Frequenzen unter RT-Bedingungen unterscheidet sich diametral von den Veränderungen unter Placebo.

Die unter 2 mg Cloranolol gefundenen Ergebnisse sind für beide Vigilanzbedingungen vergleichbar; es findet sich eine Abnahme von α_1^F - bei gleichzeitiger Zunahme von α_2^F -Anteilen.

Auch unter 5 mg Cloranolol findet sich bei den beiden Vigilanzbedingungen ein gleichsinniger Effekt im Alpha-Bereich, wobei einer Abnahme im α_1^F - eine Zunahme im α_2^F -Anteil gegenübersteht.

Der Vergleich von 10 mg Cloranolol unter RS- und RT-Bedingungen zeigt eine diametrale Richtung, da es unter RS zu einer Abnahme der β_3^F -Aktivität kommt bei gleichzeitiger

Zunahme von Alpha_1^F -, Alpha_2^F - und Beta_1^F -Frequenzen. Die langsamen Wellen bleiben unverändert.

Demgegenüber sieht man unter RT-Bedingungen eine Zunahme des relativen Anteiles von langsamen Wellen und Beta_1^F -Frequenzen bei gleichzeitiger Abnahme von Alpha_1^F und Alpha_2^F . Zusammenfassend läßt sich feststellen:

Sowohl unter RT-Bedingungen als auch unter RS-Bedingungen kommt es unter Plazebo zu Wirkungen, die im Sinne einer Vigilanzzunahme von morgens nach mittags deuten lassen. Erwartungsgemäß imponiert in der gewählten Modellsituation dieser tageszeitlich bedingte Weckeffekt deutlicher unter der Bedingung der niedrigeren Vigilanz (RS).

Sowohl bei 2 mg als auch bei 5 mg Cloranolol sind die Änderungen denen unter Plazebo vergleichbar. Unter 10 mg Cloranolol allerdings kommt es zu einer Reaktion, die sich für die RT-Bedingung als teilweise Blockierung der tageszeitlich bedingten Vigilanzzunahme deuten läßt.

Unter 10 mg Diazepam wird erwartungsgemäß eine Zunahme der langsamen Beta-Aktivität gesehen, und zwar unabhängig von der Vigilanzsituation während der Ableitung. Ebenfalls zeigt Diazepam unter RT, also der experimentell erzeugten höheren Vigilanzbedingung, einen sedierenden Effekt im EEG.

In der nachfolgenden Abbildung 16 sind noch einmal die Veränderungen der Vigilanz, die sich von prä nach post ergeben, zusammengestellt. Außerdem sind die Veränderungen, die sich bei Ausrechnung des Vigilanzindex ergeben, mit auf- bzw. absteigenden Pfeilen symbolisiert. Es läßt sich erkennen, daß die Aussage des Vigilanzindex und die visuelle Interpretation sich entsprechen. Nur für 2 mg Cloranolol ergibt sich eine Diskrepanz.

VIGILANZINTERPRETATION				
O ₂ T ₆	RS	VISUELL	RT	INDEX
			RS	RT
PLAZ.	DEUTLICHE VIGILANZZUNAHME	VIGILANZZUNAHME	↑	↑
10mg DIAZ.	GERINGE VIGILANZZUNAHME	DEUTLICHE VIGILANZABNAHME	↑	↓
2mg Cloran.	DEUTLICHE VIGILANZZUNAHME	DEUTLICHE VIGILANZZUNAHME	↓	↓
5mg Cloran.	DEUTLICHE VIGILANZZUNAHME	GERINGE VIGILANZZUNAHME	⊖	⊖
10mg Cloran.	KEINE VIGILANZÄNDERUNG	DEUTLICHE VIGILANZABNAHME	⊖	↓
PLA= PLAZEBO CLORAN=CLORANOLOL DIA= DIAZEPAM RS= niedrigere Vigilanzbedingung RT= höhere Vigilanzbedingung			DEUTLICHE AB.-bzw. ZUNAHME ↑ ↓ AB.-bzw. ZUNAHME KEINE VERÄNDERUNG	↑ ↓ ⊖

Abb.16

5.6 Ergebnisse der Prüfstatistik

Die Null-Hypothese wird mit Hilfe multivarianter Statistik geprüft, wobei zum einen über die Zeit (Berücksichtigung aller drei Meßzeitpunkt) bei festem Frequenzband und zum anderen über die Frequenzbänder (Berücksichtigung aller neun Frequenzbandvariablen) bei festem Zeitpunkt gerechnet wurde.

Die Null-Hypothese über die Zeit bei festem Frequenzband wird mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 5 % unter RS bei Beta_1^F und Beta_2^F und unter RT bei Beta_2^F abgelehnt. Für alle anderen Zielvariablen lassen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Die Null-Hypothese über die Frequenzbänder bei festem Zeitpunkt wird unter RS für eine und drei std post und unter RT für prä, 1 std und 3 std post abgelehnt. Daraus ergibt sich, daß unter RT-Bedingungen bereits prä-Unterschiede zwischen den Behandlungen aufgetreten sind. Diese Unterschiede ergaben sich besonders zwischen 5 mg Cloranolol einerseits und 10 mg Diazepam bzw. Plazebo andererseits. Die größte Abweichung ergab sich stets zwischen Diazepam und den übrigen Behandlungen.

Bei den anschließenden univarianten Tests wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten bis 10 % mitgeführt. Es ergaben sich unter RS, 1 std post für Beta_1^F , signifikante Veränderungen zwischen Plazebo und allen drei Dosierungen von Cloranolol gegenüber Diazepam. Außerdem unterschieden sich Plazebo, 2 mg und 5mg Cloranolol unter RS-Bedingungen, 1 std post im Beta_2^F - und Beta_3^F -Bereich signifikant von Diazepam.

Zum Meßzeitpunkt 3 std post ergaben sich signifikante Unterschiede auf dem 10 %-Niveau zwischen Plazebo und Diazepam und auf dem 4 %-Niveau zwischen Diazepam und 2 mg Cloranolol für das Beta_2^F -Frequenzband.

FREQUENZ- BANDANTEILE	VIGILANZ MEßZEIT	SIGNIFIKANZE UNTERSCHIEDS ZWISCHEN	IRRTUMSWAHRSCHEINLICHKEITEN			
			2mg		5mg	10mg
			PLA	CLORAN	CLORAN	CLORAN
BETA P_1	RS 1h	DIAZEPAM	6%	7%	2%	6%
BETA P_2	RS 1h	DIAZEPAM	2%	1%	10%	◆
BETA P_3	RS 1h	DIAZEPAM	10%	8%	7%	◆
BETA P_1	RS 3h	DIAZEPAM	◆	◆	◆	◆
BETA P_2	RS 3h	DIAZEPAM	10%	4%	◆	◆
BETA P_2	RT 1h	DIAZEPAM	4%	7%	◆	◆

Abb.17

Unter der Vigilanzbedingung RT gab es signifikante Unterschiede auf dem 4 %-Niveau 1 std post zwischen Diazepam und Plazebo und auf dem 7 %-Niveau zwischen Diazepam und 2 mg Cloranolol im Beta_2^F -Frequenzbereich (Abb. 17) .

Es ergeben sich somit Unterschiede zwischen Diazepam und allen anderen Medikationen, nicht jedoch zwischen Cloranolol und Plazebo.

Zusammenfassend beurteilt lassen sich für alle drei Dosierungen von Cloranolol (2 mg, 5 mg, 10 mg) im Vergleich zu Plazebo sowohl 1 h als auch 3 h post keine signifikanten Unterschiede im prüfstatistischen Sinne feststellen.

5.7 Klassifikationsergebnisse der Prüfsubstanzen

Die Ergebnisse der Klassifikation werden unter RT-Bedingungen dargestellt. Dabei werden die Zuordnungswahrscheinlichkeiten als Anteile von 1,0 aufgeführt. Für die einzelnen Prüfsubstanzen wurde der Mittelwert der Zuordnungswahrscheinlichkeit errechnet.

Die RT-Bedingung wird deshalb gewählt, weil sich sedierende Effekte besser darstellen. Außerdem zeigte sich in dieser Prüfung, daß unter RT-Bedingung die Vigilanzlage über den Tag stabiler war als unter niedrigerer Vigilanzbedingung (siehe Abb. 15).

5.7.1 Klassifizierung unter RT-Bedingungen

Unter RT-Bedingungen werden Plazebo, 2 mg und 5 mg Cloranolol in die Plazebo-Gruppe klassifiziert. Diazepam und 10 mg Cloranolol werden beide als Anxiolytikum eingeordnet.

Tabelle 1

Zuordnungswahrscheinlichkeiten zu den Psychopharmakaklassen Mittelwerte aus n = 15 Probanden					
Psychoparameter- Behandlung	NEU	ANX	PLA	ANT	PSY
PLAZEBO	0.12	0.14	0.31	0.14	0.29
10mg DIAZEPAM	0.16	0.25	0.21	0.13	0.24
2mg CLORANOLOL	0.17	0.10	0.27	0.21	0.26
5mg CLORANOLOL	0.16	0.09	0.30	0.20	0.24
10mg CLORANOLOL	0.12	0.31	0.19	0.10	0.27
O ₂ T ₆ RT-Bedingung	NEU = Neuroleptika ANX = Anxiolytika PLA = Placebo	ANT = Antidepressiva PSY = Psychostimulantia			

Die Zuordnungswahrscheinlichkeit für Placebo, 2 mg und 5 mg Cloranolol für die Psychostimulantiaklasse ist hoch. Diazepam zeigt neben der Nähe zu der Klasse der Psychostimulantia, welches als tageszeitlich bedingte Schwankung interpretiert wird, eine noch höhere Zuordnungswahrscheinlichkeit in die Anxiolytikaklasse.

10 mg Cloranolol weisen neben dem generellen tageszeitlichen Effekt offenbar auch milde sedierende und Beta-Anteil vermehrende Komponenten auf. Hiermit läßt sich die Klassifikation zu den Anxiolytika erklären.

Es wird deutlich, daß die Klassifikation ein Hilfsmittel zur Deskription ist, das sich zum Aufspüren bestimmter Effekte und zur Hypothesenfindung eignet. Ein Nachweis von Wirkungen ist mit dem Klassifikationsmodell aber nicht möglich.

Somit ergibt sich folgendes Bild:

RT	
Plaz	Plaz
Diazepam	Anx
2 mg Cloranolol	Plaz
5 mg Cloranolol	Plaz
10 mg Cloranolol	Anx

6.0 Ergebnisse des Pharmako-EEG - Zweite Studie -
Darstellung der Mittelwerte am Ableitpunkt O_2-T_6

6.1 Beschreibung der Ausgangslage der Probanden im EEG

In der zweiten Studie zeigt sich am Ableitpunkt O_2-T_6 für die dominante Frequenz als Ausgangswert ein einheitliches Bild für die drei Prüfsubstanzen sowohl unter RS-Bedingung als auch unter RT-Bedingung. Für Plazebo findet sich zum Meßzeitpunkt 3 h post unter RS-Bedingung ein Anstieg der dominanten Frequenz von 9,7 Hz auf 10,4 Hz, was über dem allgemeinen Niveau der Veränderungen von 0,1 Hz bis 0,2 Hz von prä nach post liegt.

Der Alpha^F-Gesamtanteil bei den prä-Werten liegt unter niedrigerem Vigilanzniveau (RS) zwischen 63 und 64 % und unter höherem Vigilanzniveau (RT) zwischen 62 % für 10 mg Cloranolol und 70 % für Plazebo. Zum Meßzeitpunkt 3 h post ergeben sich unter beiden Vigilanzbedingungen ungefähr gleiche Alpha^F-Gesamtanteile.

Die dominante Frequenz weist bei den prä-Werten zwischen den einzelnen Prüfsubstanzen nur geringfügige Differenzen auf, so daß von einer nahezu gleichen Ausgangslage ausgegangen werden kann. Weiterhin läßt sich erkennen, daß die Probanden unabhängig von der Behandlung in den Ausgangswerten einen hohen Alpha-Gesamtanteil besitzen.

6.2.1 Vigilanzbedingung RS

Plazebo

Die Δ Delta^F - und Theta^F -Anteile nehmen 9 std post ab, der Alpha_1^F -Anteil nimmt zu allen drei Meßzeitpunkten ab. Innerhalb des Alpha_2^F -Anteils ergibt sich sowohl 3 std als auch 6 std, besonders aber 9 std post eine erhebliche Zunahme. Im Beta_1^F -Anteil ergibt sich vor allem 9 std post eine Zunahme, die aber auch schon bei 6 std post gefunden werden kann. Die anderen beiden Beta^F -Anteile zeigen keine Veränderungen. Die dominante Frequenz nimmt 9 std post um 1,5 Hz zu, und die absolute Power weist eine konsequente Zunahme von 3 über 6 nach 9 std post auf.

Visuell stellt sich eine deutliche Vigilanzzunahme dar.

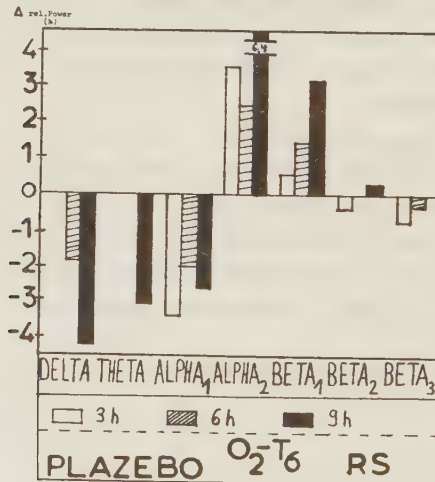


Abb. 10

Cloranolol 5 mg

Nach 3 std post ergibt sich eine geringe Zunahme des Delta^F-Anteiles, die nach 9 std sich als Abnahme darstellt. Im Theta^F-Anteil ergibt sich keine Veränderung. Der Alpha₁^F-Anteil nimmt zu, vor allem 9 std post bei gleichzeitiger Abnahme des Alpha₂^F-Anteiles, vor allem zum Meßzeitpunkt 3 std post.

In allen drei Beta-Anteilen ergeben sich keine relevanten Veränderungen. Auch die dominante Frequenz und die absolute Power zeigen zu den Meßzeitpunkten nur eine geringe Änderung.

Visuell zeigt sich eine Abnahme des schnellen Alpha₂^F-Anteiles und eine Zunahme des langsamen Alpha₁^F-Anteiles, welches als eine milde Sedierung interpretiert wird.

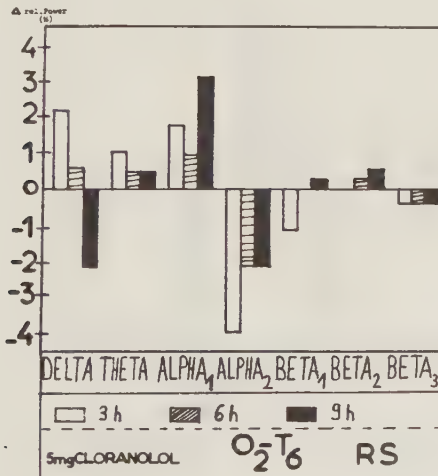


Abb. 19

Cloranolol 10 mg

Im Delta^F-Anteil von 3 std post nach 9 std post finden sich keine systematischen Veränderungen. Im Theta^F-Anteil zeigt sich eine geringe Zunahme, im Alpha₁^F-Anteil ergibt sich eine deutliche Abnahme zu allen drei Meßzeiten.

Der Alpha₂^F-Anteil nimmt deutlich zu, vor allem 3 und 9 std post. Der Beta₁^F-Anteil nimmt 3 und 9 std post zu und der Beta₂^F- und Beta₃^F-Anteil zeigt keine Veränderungen. Die dominante Frequenz bleibt ungefähr gleich, wohingegen die absolute Power abnimmt.

Es findet sich eine Aktivitätsverlagerung von langsamen zu schnellen Alpha^F-Wellen bei deutlicher Abnahme der absoluten Power.

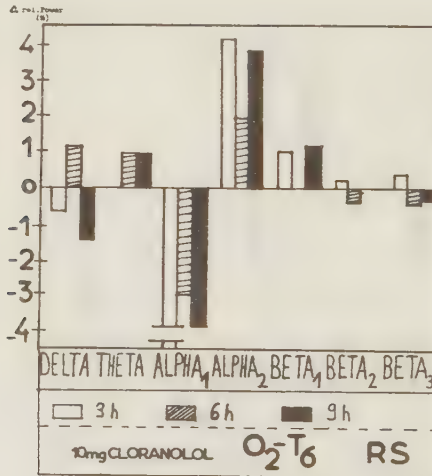


Abb. 20

6.2.2 O_2-T_6 Vigilanzbedingung RT

Plazebo

Es ergibt sich eine Zunahme des Delta^F-Anteiles 3 std post, 6 std und 9 std eine Abnahme und für den Theta^F-Anteil keine Veränderungen. Der Alpha₁^F-Anteil nimmt zu allen drei Meßzeitpunkten, besonders aber 9 std post ab; der Alpha₂^F-Anteil nimmt kontinuierlich von 3 über 6 nach 9 std zu. Der Beta₁^F-Anteil steigt von 3 std post über 6 std nach 9 std kontinuierlich an. Sowohl für den Beta₂^F- als auch für den Beta₃^F-Anteil ergeben sich keine relevanten Veränderungen, die dominante Frequenz bleibt ungefähr gleich, und die absolute Power nimmt um mehr als 10 % zu.

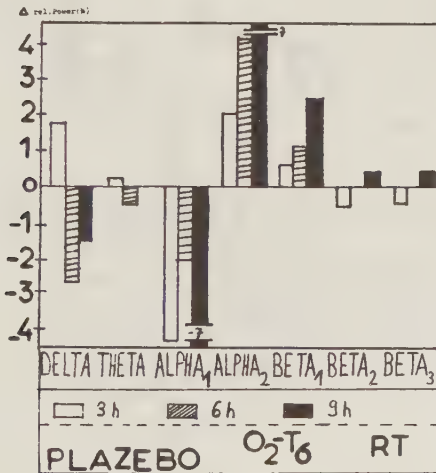


Abb. 21

Cloranolol 5 mg

Für den Delta^F- und auch für den Theta^F-Anteil ergeben sich leichte Zunahmen und für den Alpha₁^F-Anteil zeigt sich vor allem zum Meßzeitpunkt 6 std post eine Abnahme. Der Alpha₂^F-Anteil nimmt leicht zu, genauso wie der Beta₁^F-Anteil. Der Beta₂^F-, Beta₃^F-Anteil und die dominante Frequenz bleiben ohne Veränderungen. Die absolute Power nimmt um mehr als 10 % ab.

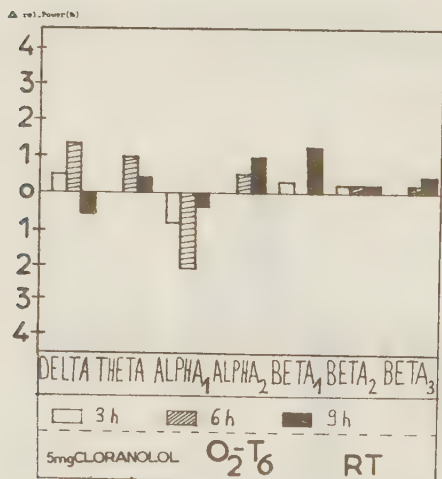


Abb.22

Cloranolol 10 mg

Im Δ^F -Anteil ergibt sich eine deutliche Zunahme vor allem 9 std post, die begleitet wird von einer geringen Zunahme im Θ^F -Anteil. Der Alpha_1^F -Anteil nimmt zu allen drei Meßzeitpunkten deutlich ab, wohingegen der Alpha_2^F -Anteil vor allem 9 std post eine Abnahme aufweist. Der Beta_1^F -Anteil nimmt von 3 über 6 nach 9 std post kontinuierlich zu, und die beiden anderen Beta^F -Anteile bleiben nahezu unverändert. Die dominante Frequenz und die absolute Power zeigen keine relevanten Veränderungen.

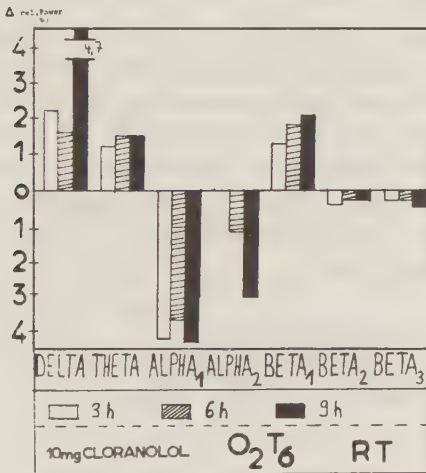


Abb.23

6.2.3 Vigilanzindex unter RS- und RT-Bedingungen

Auch in dieser Studie erscheint es sinnvoll, auf die zusätzlichen Informationen, die sich aus den Werten des Vigilanzindex ergeben, nicht zu verzichten. Es wird für alle drei Prüfsubstanzen bei allen Behandlungen und den beiden Vigilanzbedingungen der Vigilanzindex nach Matejcek (79 a) bestimmt. Der Vigilanzindex ergibt sich aus:

$$V I : \quad \frac{\text{Alpha}_1^F + \text{Alpha}_2^F}{\text{Delta}_F + \text{Theta}_F}$$

Vigilanzbedingung RS

Aus der Abbildung 24 ergeben sich die folgenden Ergebnisse: Die prä-Werte zeigen eine annähernd gleiche Ausgangslage. 5 mg und 10 mg Cloranolol weisen eine geringfügige Zunahme des Vigilanzindex zum Meßzeitpunkt 9 h post auf. Diese geringe Zunahme ist bei beiden Dosierungen von einer Abnahme zum Meßzeitpunkt 3 h post für 5 mg Cloranolol und 6 h post für 10 mg Cloranolol unterbrochen. Demgegenüber weist Plazebo eine kontinuierliche und hohe Zunahme des Vigilanzindex über den Tagesverlauf auf.

VIGILANZINDEX					
O ₂ T ₆ RS	prä	3h	6h	9h	
PLAZ	1,51	1,55	1,65	2,14	
5mg Cloran.	1,77	1,53	1,67	1,89	
10mg Cloran.	1,65	1,69	1,56	1,72	
PLAZ=PLAZEBO Cloran=CLORANOLOL					

Abb. 24

Vigilanzindex RT

Plazebo und 5 mg Cloranolol zeigen eine gleiche Ausgangslage, und der Wert für 10 mg Cloranolol weist auf ein höheres Niveau der Vigilanz hin. Während die Plazebo-Werte relativ konstant bleiben, führt 5 mg Cloranolol zu den Meßzeitpunkten 3 h und 6 h post zu einer Abnahme, die dann 9 h post durch einen Anstieg des Vigilanzindexes auf den Ausgangswert kompensiert wird. Der Vigilanzindex für 10 mg Cloranolol zeigt eine starke kontinuierliche Abnahme über den Tagesverlauf. Die Ergebnisse ergeben sich aus der Abbildung 25.

VIGILANZINDEX				
O ₂ T ₆ RT	prä	3h	6h	9h
PLAZ	2,11	1,9	2,4	2,11
5mg Cloran.	2,12	2,01	1,87	2,1
10mg Cloran.	2,52	2,07	2,08	1,78
PLAZ=PLAZEBO Cloran=CLORANOLOL				

Abb. 25

6.2.4 Vergleichende Betrachtung

Bei der Beurteilung der Frage, welche Veränderungen sich im EEG unter zwei verschiedenen Vigilanzbedingungen im zirkadianen Tagesverlauf ergeben, bedarf es der Betrachtung der Veränderungen unter Placebomedikation. Unter Plazebo zeigen sich unabhängig von den Vigilanzbedingungen ähnliche Veränderungen innerhalb der einzelnen Frequenzbänder. Es läßt sich eine Abnahme des Δ^F -Anteiles beschreiben, und eine Abnahme des α_1^F -Anteiles bei gleichzeitiger Zunahme des α_2^F -Anteiles und nahezu identischer Zunahme des β_1^F -Anteiles von 3 über 6 nach 9 std post. Im β_2^F - und β_3^F -Anteil ergeben sich keine Veränderungen, und auch die absolute Power nimmt sowohl unter RS- als unter RT-Bedingungen von 3 nach 6 und 9 std post zu.

Die visuelle Beurteilung ergibt für Plazebo unter niedrigerem Vigilanzniveau eine deutliche Vigilanzzunahme, die durch einen deutlichen Anstieg des Vigilanzindex bestätigt wird. Unter RT-Bedingungen findet sich bei der visuellen Beurteilung eine geringe Vigilanzzunahme und ein konstanter Vigilanzindex.

Im Vergleich zwischen RT- und RS-Bedingung bei 5 mg Cloranolol zeigen sich sowohl unter RS- als auch unter RT-Bedingungen eine leichte Zunahme der langsamen Frequenzen. Während unter RT der α_1^F -Anteil im Vergleich zu Plazebo zunimmt und der α_2^F -Anteil abnimmt, zeigt sich unter RS-Bedingung auch eine Zunahme des α_1^F -Anteiles und eine Abnahme des α_2^F -Anteiles. Die absolute Power bleibt unter RS nahezu gleich, während sie unter RT-Bedingung zu allen drei Meßzeitpunkten abnimmt.

Die visuelle Beurteilung der EEG-Ergebnisse weist eine nur geringe Vigilanzzunahme unter RS-Bedingungen und einen nahezu unveränderten Vigilanzindex auf. Unter höherem Vigilanzniveau zeigt sich keine Änderung der Vigilanz und ein konstanter Vigilanzindex von prä nach 9 h post.

10 mg Cloranolol zeigt unter RT-Bedingung im Delta^F- und Theta^F-Anteil eine Zunahme, die wesentlich stärker ist als unter RS-Bedingung. Unter den beiden Vigilanzbedingungen vermindert sich der Alpha₁^F-Anteil, der unter RT durch eine Abnahme des Alpha₂^F-Anteiles ergänzt wird. Unter RS findet sich demgegenüber eine Zunahme des Alpha₂^F-Anteiles, der auf Plazebo-Niveau liegt. Der Beta₁^F-Anteil nimmt unter RT und unter RS zu. Die absolute Power nimmt ab.

Die visuelle Interpretation zeigt unter RS-Bedingungen eine Vigilanzabnahme bei konstantem Vigilanzindex. Eine deutliche Vigilanzabnahme findet sich unter RT-Bedingung bei gleichzeitiger starker Abnahme des Vigilanzniveaus.

Eine Zusammenfassung wird in Abbildung 26 gegeben.

VIGILANZINTERPRETATION				
O ₂ T ₆	VISUELL		INDEX	
	RS	RT	RS	RT
PLA	DEUTLICHE VIGILANZZUNAHME	GERINGE VIGILANZZUNAHME	↑	⊕
5mg Cloran.	GERINGE VIGILANZZUNAHME	KEINE VIGILANZÄNDERUNG	⊕	⊕
10mg Cloran.	VIGILANZABNAHME	DEUTLICHE VIGILANZABNAHME	⊕	↓
PLA = PLAZEBO CLORAN = CLORANOLOL RS=niedrigere Vigilanzbedingung RT=höhere Vigilanzbedingung		DEUTLICHE AB.-bzw.ZUNAHME ↑↑ ↓↓ AB.-bzw.ZUNAHME ↓↓ KEINE VERÄNDERUNGEN ⊕		

Abb.26

6.3 DARSTELLUNG DER MITTELWERTE AM ABLEITEPUNKT C_Z-T₆

6.3.1 Vigilanzbedingung RS

Plazebo

Kontinuierliche Abnahme des Delta^F-Anteiles vom Meßzeitpunkt 3 über 6 nach 9 std post; eine nur geringe Veränderung des Theta^F-Anteiles, deutliche Zunahme im Alpha₁^F-Anteil, vor allem 9 std post; geringe Zunahme von Alpha₂^F- und Beta₁^F-Anteilen zum Zeitpunkt 9 std post, Beta₂^F- und Beta₃^F-Anteile und dominante Frequenz bleiben unverändert. Die absolute Power nimmt um nahezu 15 % von prä nach post zu.

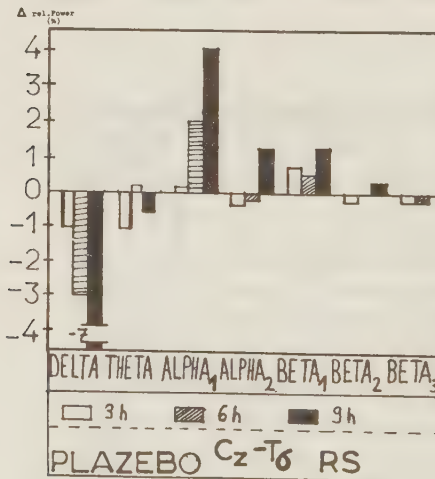


Abb. 27

Cloranolol 5 mg

Es ergibt sich eine Abnahme des Delta^F-Anteiles sowohl 3 std post als auch 6 std post, vor allem aber 9 std post. Der Theta^F-Anteil nimmt 9 std post zu. Alpha₁^F- und Alpha₂^F-Anteile bleiben nahezu unverändert. Der Beta₁^F-Anteil nimmt 9 std post zu, der Beta₃^F-Anteil nimmt kontinuierlich leicht ab, genauso wie die dominante Frequenz. Die absolute Power nimmt an allen Meßzeitpunkten zu und die dominante Frequenz nimmt um 1 Hz ab.

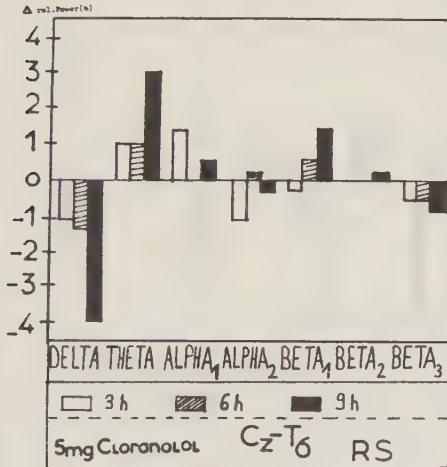


Abb. 28

Cloranolol 10 mg

Der Delta^F-Anteil ergibt eine geringe Zunahme zum Meßzeitpunkt 3 und 6 std post und eine Abnahme 9 std post. Der Theta^F-Anteil nimmt zu allen drei Meßzeitpunkten zu; der Alpha^F₁-Anteil weist eine starke Abnahme zum Zeitpunkt 3 und 6 std auf. Der Alpha^F₂-Anteil nimmt zu allen drei Meßzeitpunkten leicht zu, der Beta^F₁-Anteil weist eine Zunahme von 3 bis 9 std post auf, die Beta^F₂- und Beta^F₃-Anteile bleiben unverändert, die absolute Power nimmt kontinuierlich bis 9 std post zu und die dominante Frequenz bleibt unverändert.

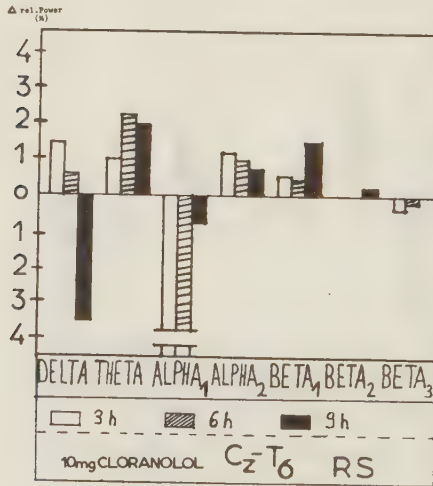


Abb. 29

6.3.2 Vigilanzbedingung RT

Plazebo

Es findet sich eine Abnahme des Δ^F -Anteiles 6 und 9 std post und eine Zunahme des Θ^F -Anteiles zu allen drei Meßzeitpunkten. Der Alpha_1^F -Anteil nimmt von 3 bis 9 std post ab, wohingegen der Alpha_2^F -Anteil 9 std post eine leichte Zunahme zu verzeichnen hat. Der Beta_1^F -Anteil nimmt von 3 bis 9 std post kontinuierlich zu, der Beta_3^F -Anteil bleibt unverändert, die absolute Power nimmt vor allem zum Meßzeitpunkt 6 std post zu.

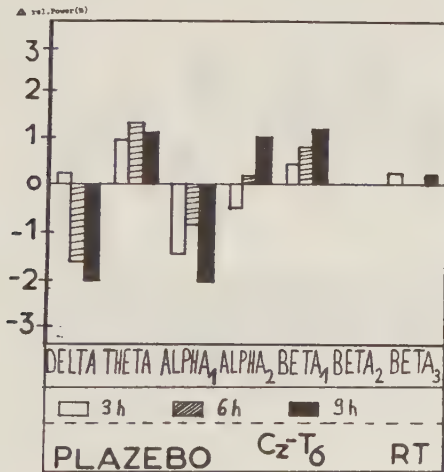


Abb. 30

Cloranolol 5 mg

Es ergibt sich eine geringe Abnahme des ΔF -Anteiles bei gleichzeitiger geringer Zunahme des ΘF -Anteiles. Der $\alpha_1 F$ -Anteil weist zum Meßzeitpunkt 3 std post eine Zunahme und zum Meßzeitpunkt 6 std post eine Abnahme auf. Der $\alpha_2 F$ -Anteil bleibt nahezu unverändert, der $\beta_1 F$ -Anteil nimmt stetig zu, und der $\beta_3 F$ -Anteil weist eine Abnahme auf. Die dominante Frequenz und die absolute Power bleiben nahezu unverändert.

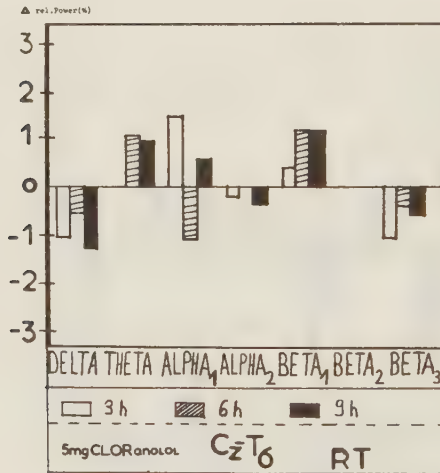


Abb. 31

Cloranolol 10 mg

Im ΔF -Anteil ergeben sich zum Meßzeitpunkt 6 und 9 std post eine Verminderung bei gleichzeitiger Zunahme im ΘF -Anteil. Der $\alpha_1 F$ -Anteil zeigt zu allen Meßzeitpunkten eine Abnahme, wohingegen der $\alpha_2 F$ -Anteil keine Veränderung aufweist. Der $\beta_1 F$ -Anteil nimmt von 3 bis 9 std kontinuierlich zu, die $\beta_2 F$ - und $\beta_3 F$ -Anteile bleiben nahezu unverändert. Die absolute Power nimmt vor allem 6 und 9 std post zu.

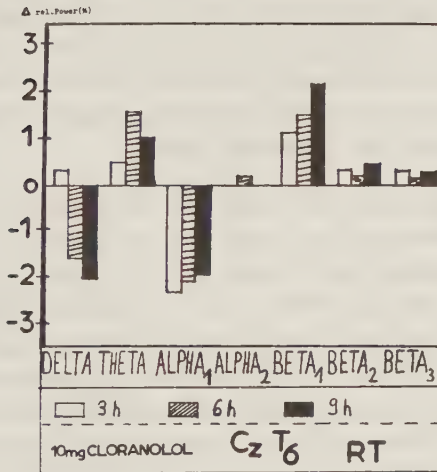


Abb. 32

6.3.3 Vergleichende Betrachtung

Werden die Mittelwerte der Zielvariablen des Pharmakoeeg unter Plazebo bei den beiden unterschiedlichen Vigilanzzuständen verglichen, so findet sich eine gleichsinnige Abnahme im Δ^F -Anteil. Im α_1^F -Anteil findet sich eine Zunahme unter RS, wohingegen unter RT eine deutliche Abnahme zu verzeichnen ist. α_2^F - und β_1^F -Anteile zeigen unter RS- und RT-Bedingungen gleichsinnige Veränderungen. Auch die absolute Power nimmt unter beiden Vigilanzbedingungen zu.

Cloranolol 5 mg führt sowohl unter RS als auch unter RT-Bedingungen zu einer Abnahme des Δ^F -Anteiles und einer Zunahme des Θ^F -Anteiles bei gleichzeitiger Zunahme des α_1^F -Anteiles. Im α_2^F -Anteil und im β_1^F -Anteil ergeben sich keine Unterschiede. Auch die Abnahme des β_3^F -Anteiles wird unter beiden Vigilanzbedingungen gesehen, genauso wie die Zunahme der absoluten Power.

Cloranolol 10 mg führt unter RS und RT 9 std post im Δ^F -Anteil zur Abnahme und zum gleichzeitigen Anstieg des Θ^F -Anteiles. Die Abnahme im α_1^F -Anteil findet sich sowohl unter RS als auch RT, im α_2^F -Anteil ergibt sich unter RS eine leichte Zunahme und unter RT keine Veränderung, wohingegen der β_1^F -Anteil unter RT eine stärkere Zunahme zeigt als unter RS. β_2^F - und β_3^F -Anteile weisen keine Unterschiede auf, und die absolute Power nimmt sowohl unter RS als auch unter RT von 3 bis 9 std post zu.

6.4 PRÜFSTATISTIK

O_2-T_6 RS-Bedingungen

Anhand der multivarianten linearen Tests auf Behandlungsunterschiede mit den abhängigen Variablen Meßzeit 3, 6 und 9 std post zeigen sich für Θ^F und β_3^F folgende Ergebnisse: Plazebo unterscheidet sich zum Meßzeitpunkt 9 std post von Cloranolol 10 mg auf dem 6 %-Niveau.

Die multivarianten Tests mit den abhängigen Variablen Δ^F , Θ^F , α_1^F , α_2^F , β_1^F und β_3^F und absoluter Power ergeben im Meßzeitpunkt 9 std post signifikante Unterschiede zwischen Placebo und 5 mg Cloranolol sowie Placebo und 10 mg Cloranolol auf dem 5 %-Niveau (Zusammenfassung in Abbildung 33).

FREQUENZ= BANDANTEILE C_2-T_6	VIGILANZ MEßZEIT	SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN	IRRTUMSWAHRSCHEINLICHKEITEN 5mg CLORAN	10mg CLORAN
Θ^F	RS 9h	PLACEBO	— 0 —	6%
β_3^F	RS 9h	PLACEBO	— 0 —	6%
α_2^F	RT 9h	PLACEBO	10%	5%
C_2-T_6				
α_1^F	RS 9h	PLACEBO	— 0 —	5%

Abb.33

O_2-T_6 RT-Bedingungen

Die multivarianten linearen Tests auf Behandlungsunterschiede mit den abhängigen Variablen Meßzeit 3, 6 und 9 std post Medikationen zeigen für α_2^F folgende Ergebnisse:

Placebo unterscheidet sich zum Meßzeitpunkt 9 std post von Cloranolol 10 mg auf dem 5 %-Niveau und von Cloranolol 5 mg auf dem 10 %-Signifikanzniveau. Die Tests mit den abhängigen Variablen Δ^F , Θ^F , α_1^F , α_2^F , β_1^F , β_2^F und β_3^F und der absoluten Power ergeben zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

C_z-T₆ RS-Bedingungen

Die multivarianten Tests zeigen im Alpha₁^F-Anteil mit den abhängigen Variablen Meßzeit 3, 6 und 9 std post signifikante Behandlungsunterschiede, insbesondere für 6 und 9 std post zwischen Plazebo und 10 mg Cloranolol auf dem 5 %-Niveau. Die Tests mit den abhängigen EEG-Variablen zeigen für keine Variable zu einem der Zeitpunkte Unterschiede zwischen Plazebo und Cloranolol.

C_z-T₆ RT-Bedingungen

Die Ableitung C_z-T₆ unter RT-Bedingung bringt bei keinem der Tests weder mit den abhängigen Variablen Meßzeit noch mit den Frequenzbandvariablen von Plazebo unterschiedliche Effekte für 5 und 10 mg Cloranolol im statistischen Sinne.

6.5 GEGÜBERSTELLEND E DARSTELLUNG DER BEIDEN ABLEITEPUNKTE

In diesem Kapitel soll ein direkter Vergleich der beiden unterschiedlichen Ableitungspunkte für die jeweilige Prüfsubstanz und Vigilanzbedingung erfolgen.

Neben der visuellen Interpretation wird ein Anteriorisierungsindex gebildet. Dieser Index gilt als ein Maßstab für das Ausmaß der Alpha-Anteriorisierung. Der Anteriorisierungsindex ergibt sich aus:

$$A I : \frac{\text{Alpha}_1^F + \text{Alpha}_2^F \quad (\text{absolut}) \quad C_z-T_6}{\text{Alpha}_1^F + \text{Alpha}_2^F \quad (\text{absolut}) \quad O_2-T_6}$$

Auf die Beschreibung der visuell erfaßbaren Veränderungen in den einzelnen Frequenzbandanteilen wird verzichtet, um eine Wiederholung der in Kapitel 6.1 und 6.2 ausführlich beschriebenen Ergebnisse zu vermeiden.

6.5.1 Vigilanzbedingung RS Plazebo

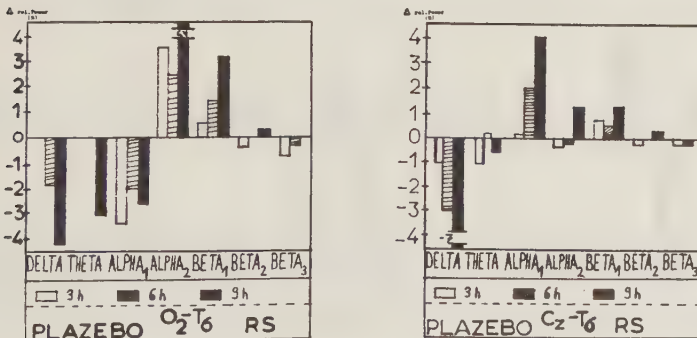
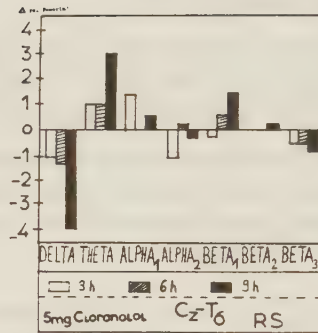
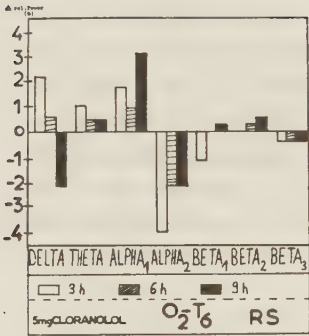


Abb. 34

Die Ergebnisse des Anteriorisierungsindexes

prä	3 h	6 h	9 h
0,99	1,0	1,18	1,02

5 mg Cloranolol:



Anteriorisierungsindex

prä	3 h	6 h	9 h
1,09	1,36	1,3	1,24

10 mg Cloranolol:

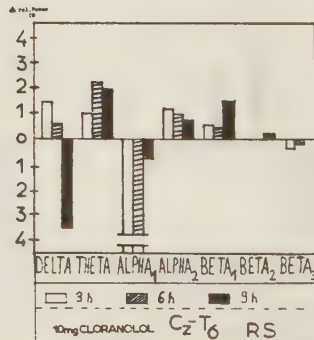
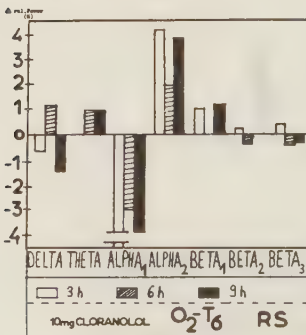


Abb. 36

Anteriorisierungsindex

prä	3 h	6 h	9 h
0,88	1,07	1,1	1,14

6.5.2 Vigilanzbedingung RT:

Plazebo

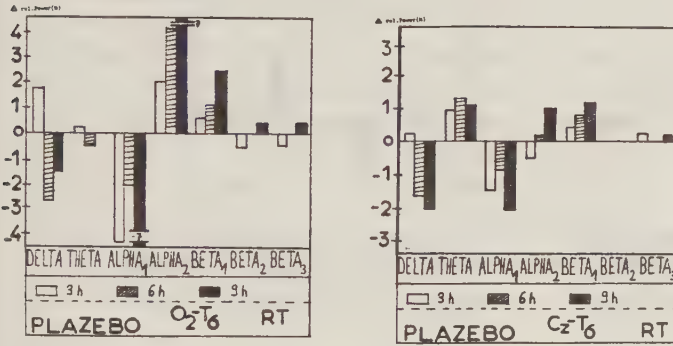


Abb. 37

Anteriorisierungsindex

prä	3 h	6 h	9 h
0,93	0,85	0,88	0,87

5 mg Cloranolol

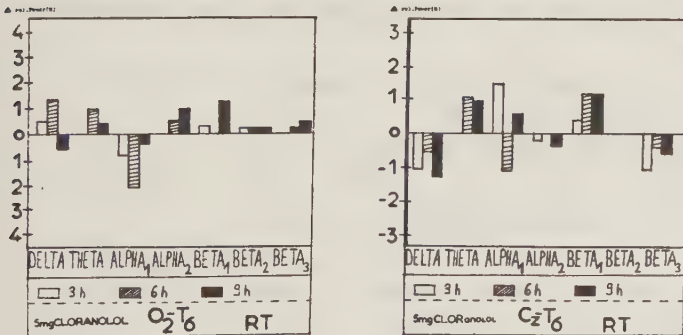


Abb. 38

Anteriorisierungsindex

prä	3 h	6 h	9 h
0,81	0,98	0,92	0,96

10 mg Cloranolol

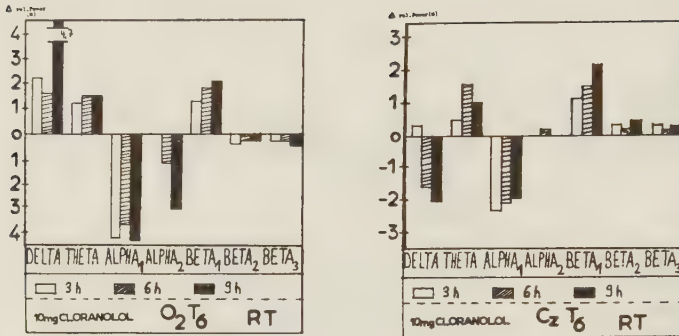


Abb.39

Anteriorisierungsindex

prä	3 h	6 h	9 h
0,76	0,85	0,94	1,03

Anhand der Abbildung 40, in der die Ergebnisse des Anteriorisierungsindex zusammengefaßt sind, lassen sich einige interpretative Schlüsse ableiten. Zwischen der niedrigeren und der höheren Vigilanzbedingung ergeben sich für Plazebo über den Tagesverlauf nur leichte Zu- bzw. Abnahmen des Anteriorisierungsindex.

Alle Werte für Cloranolol weisen eine Zunahme der Alpha-Anteriorisierung über den Tag auf.

ANTERIORISIERUNGSINDEX								
RS				RT				
	PRÄ	3h	6h	9h	PRÄ	3h	6h	9h
PLA	0,99	1,0	1,18	1,02	0,93	0,85	0,88	0,87
5mg CLORAN	1,09	1,36	1,3	1,24	0,81	0,96	0,92	0,96
10mg CLORAN	0,88	1,07	1,1	1,14	0,76	0,85	0,94	1,03
PLA=PLAZEBO				Cloran=CLORANOLOL				

Abb.40

Die Zunahme ist unter 5 mg geringer als unter 10 mg Cloranolol. Unter 10 mg Cloranolol kommt es bei beiden Vigilanzbedingungen zu einer kontinuierlichen Zunahme des Anteriorisierungsindex. Werden die Ergebnisse des Vigilanzindex in die Interpretation mit einbezogen, so finden sich parallele Entwicklungen. Das Ausmaß der Anteriorisierung nimmt zu, während der Vigilanzindex abnimmt. Dieser Effekt wird besonders für 10 mg Cloranolol zum Meßzeitpunkt 9 h post gesehen.

Beide Ergebnisse, Zunahme der α -Anteriorisierung und Abnahme der α -Leistung okzipital bei gleichzeitiger Zunahme der Delta-Leistung, lassen den gleichsinnigen Schluß einer Vigilanzabnahme zu.

6.6 Ergebnisse Blutdruck und Pulswerte Pulsfrequenz

Zum Meßzeitpunkt prä ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungen. Sowohl Plazebo als auch 5 und 10 mg Cloranolol liegen auf einem ungefähr gleichen Ausgangswert. Unter Plazebo-Medikation nimmt die Pulsfrequenz im Tagesverlauf geringfügig ab.

5 mg Cloranolol zeigt zum Meßzeitpunkt 3 std post eine deutliche Abnahme der Pulsfrequenz, die dann zu den Meßzeitpunkten 6 und 9 std zwar wieder ansteigt, die aber doch eindeutig unter dem Ausgangswert liegt.

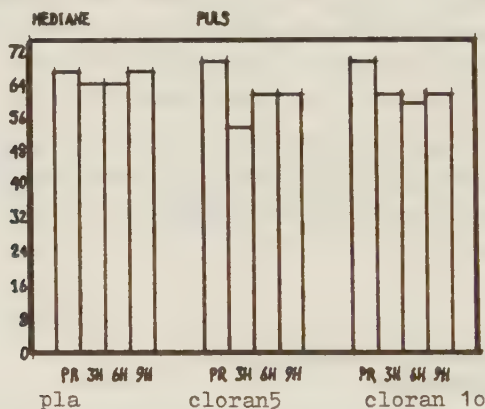


Abb.41

10 mg Cloranolol weist ein ähnliches Bild auf, starke Abnahme der Pulsfrequenz nach 3 std und 6 std und leichter Anstieg nach 9 std. Der statistische Vergleich der Behandlungen zu den verschiedenen Meßzeitpunkten ergibt einen Unterschied zwischen 5 und 10 mg Cloranolol und Plazebo auf einem Signifikanzniveau von 0,01.

Zum Meßzeitpunkt 6 std post beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit 6 % und zum Meßzeitpunkt 9 std befindet sich das Signifikanzniveau kleiner 0,01.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß 5 und 10 mg Cloranolol die Pulsfrequenz gegenüber Plazebo eindeutig zu senken vermögen.

Systolischer Blutdruck

Die Ausgangswerte der drei unterschiedlichen Behandlungen weisen einen fast gleichen systolischen Wert aus. Plazebo führt zu den Meßzeitpunkten 3 und 6 std post zu keinen Veränderungen und zum Meßzeitpunkt 9 std post ergibt sich eine geringfügige Zunahme des systolischen Wertes.

5 mg Cloranolol führt zu einer leichten Abnahme des systolischen Blutdrucks 6 std post. Zum Meßzeitpunkt 9 std post ergibt sich ein geringfügiger Anstieg, der über dem prä-Wert liegt.

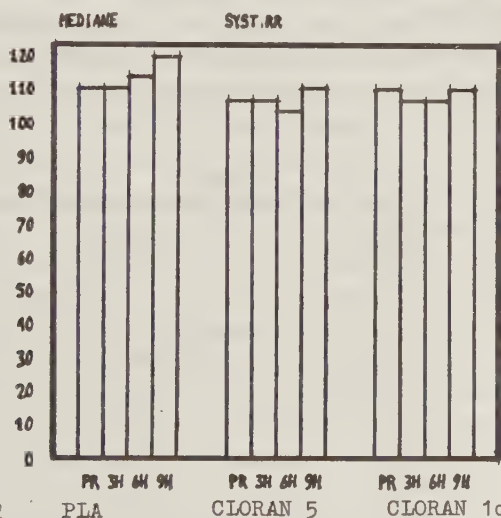


Abb.42

PLA

CLORAN 5

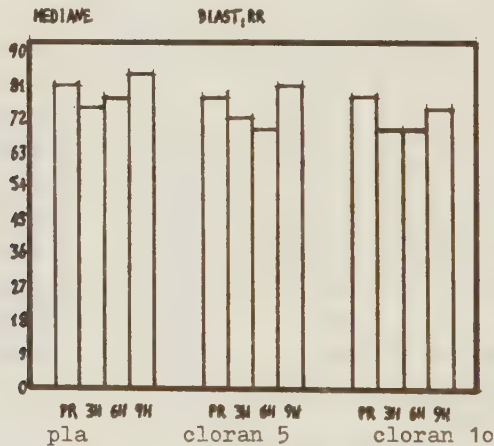
CLORAN 10

10 mg Cloranolol führt 3 und 6 std post zu einer Senkung des Blutdrucks, die zum Meßzeitpunkt 9 std post wieder aufgeholt worden ist und sich auf dem Niveau des prä-Wertes befindet. Zum Meßzeitpunkt 6 std post läßt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Plazebo und 5 sowie 10 mg Cloranolol auf dem 4 %-Niveau finden und zum Meßzeitpunkt 9 std post ein tendenzieller Unterschied auf dem 8 %-Niveau.

Diastolischer Blutdruck

Die Werte des diastolischen Blutdrucks sind zum Meßzeitpunkt prä nicht unterschiedlich voneinander. Plazebo führt zu einer Abnahme vor allem zum Meßzeitpunkt 3 std post, aber auch zum Zeitpunkt 6 std post. 9 std post liegt der diastolische Wert wieder in Höhe des Ausgangswertes. Auch 5 mg Cloranolol weisen einen ähnlichen Verlauf wie Plazebo auf. 10 mg Cloranolol führt zu einer Abnahme von prä über 3 std post und nach 6 std post, und auch der Wert nach 9 std post liegt noch unter dem Ausgangsniveau.

Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen können zu keinem Meßzeitpunkt festgestellt werden.



7.0 DISKUSSION

7.1 Zur Frage des Nachweises der EEG-Wirkung unter Bezugnahme auf die statistischen und explorativen Auswertungen

Nach Koella (66, 67) ist es vorstellbar, daß Veränderungen der Betablocker in der zentralnervösen Aktivität durch drei unterschiedliche Mechanismen ausgelöst sein können. Einmal könnte der Betablocker eine spezifische blockierende Wirkung auf die Übermittlung betaadrenerger Impulse im Zentralnervensystem haben. Zweitens ist eine unspezifische, von Betarezeptoren unabhängige Wirkung auf das ZNS durch die Betablocker vorstellbar, und drittens könnte die Wirkung auf einer peripheren Blockade der Betarezeptoren beruhen, die zu einer zentralen Rückkoppelung führt. Die Vielfältigkeit der möglichen Wirkungsmechanismen könnte verständlich machen, wenn davon ausgegangen wird, daß die zentralen Wirkungen der Betablocker Ausdruck der kombinierten Auswirkung aller drei Mechanismen sind, warum die verschiedenen B_{β} -blocker zu so unterschiedlichen und teilweise gegensätzlichen Effekten führen. Ist es in vielen Fällen schwierig, einen direkten zentralen Angriff von den indirekten Auswirkungen einer Änderung peripherer Organe abzugrenzen (19), so bietet das Elektroenzephalogramm Möglichkeiten, um zu untersuchen, ob einem Betablocker zentralnervöse Wirkungen zugesprochen werden können.

Anhand des Standardvergleichspräparates Diazepam 10 mg kann das angewandte klinisch-pharmakologische Modell überprüft werden. Zwischen Diazepam und Placebo wurden für den Meßzeitpunkt 1 h post unter Vigilanzbedingung RS Behandlungsunterschiede gefunden. Diazepam zeigt eine Zunahme der relativen Poweranteile im $Beta_1^F$ -Band auf dem 6 %-Signifikanzniveau, bei $Beta_2^F$ auf 2 % und bei $Beta_3^F$ auf dem 10 %-Niveau. Zum Meßzeitpunkt 3 h post fand sich für $Beta_2^F$ ein Behandlungsunterschied auf dem 10 %-Niveau. Unter der Vigilanzbedingung RT unterschied sich Diazepam 10 mg zum Zeitpunkt 1 h post im $Beta_2^F$ -Bereich von Placebo auf dem 4 %-Niveau. Die unter Diazepam

10 mg gefundenen Effekte stehen im Einklang mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. Die von Itil u. Mitarb. (58) publizierten Ergebnisse über Anxiolytika weisen eine Zunahme der langsamen Wellen im Beta-Bereich auf, so daß Diazepam als ein klassisches Anxiolytikum charakterisiert wird. Auch Herrmann und Mc. Donald (53) und Wagner u. Mitarb. (106) sehen genau diese Veränderung als typisch für ein Anxiolytikum.

Alle drei Dosierungen von Cloranolol (2 mg, 5 mg, 10 mg) zeigten in der ersten Studie im Vergleich zu Plazebo sowohl 1 h als auch 3 h post keine signifikanten Unterschiede, obwohl sich zumindest 10 mg Cloranolol bei der visuellen Betrachtung der Ergebnisse anders verhält als Plazebo. In der zweiten Studie fanden sich mit Hilfe multivarianter linearer Tests zum Meßzeitpunkt 9 h post signifikante Unterschiede zwischen Plazebo und 10 mg Cloranolol unter Vigilanzbedingung RS am Ableitepunkt O_2-T_6 . Auch unter RT-Bedingungen gab es 9 h post einen signifikanten Unterschied zwischen Plazebo und 10 mg Cloranolol. In der Ableitung C_z-T_6 unter RS-Bedingung zeigten sich sowohl 6 h als auch 9 h post signifikante Behandlungsunterschiede zwischen Plazebo und 10 mg Cloranolol. Anhand dieser Ergebnisse lassen sich mit der angewandten pharmakoelektroenzephalographischen Methodik 1 h, 3 h und 6 h post keine eindeutigen, statistisch absicherbaren Wirkungen von Cloranolol auf das ZNS nachweisen.

Die Beurteilung dieser statistischen Ergebnisse schließt eine Wirkung von Cloranolol auf die zentralnervöse Ebene nicht aus. Auch Propanolol hatte in einer ähnlichen Studie mit den gleichen EEG-Parametern nicht zu einer signifikanten Veränderung geführt (106), und dennoch waren von dem Autor deutliche Unterschiede innerhalb der einzelnen Frequenzbandvariablen zwischen dem Betablocker und Plazebo beschrieben worden. Als Wirknachweis im statistischen Sinne können die signifikanten Unterschiede zu dem Meßzeitpunkt 9 h post gewertet werden, der mit tierexperimentellen Befunden in Einklang

steht, daß es sich bei Cloranolol um einen Betablocker handelt, der eine sehr lange Halbwertszeit besitzt.

Wir messen dem statistischen Unterschied zum Zeitpunkt 9 h post deshalb Bedeutung zu, weil sich das Änderungsmuster zu allen drei Meßzeitpunkten konsistent verhält und weil die angewandte Teststatistik sehr konservativ ist. Aus diesem Grunde führen nur markante Unterschiede zu signifikanten Veränderungen.

7.2 Einbeziehung der physiologischen Kreislaufparameter in die Interpretation der Ergebnisse

In der Literatur wird häufig diskutiert, ob die sogenannten zentralen Effekte der Betablocker überhaupt auf eine direkte Wirkung im Zentralnervensystem zurückzuführen sind. Die Veränderungen, die Betablocker im Gehirn hervorrufen, könnten auch auf peripherem Wege, das hieße indirekt, zustande kommen (Koella, 66). Bonn und Turner (16) beobachteten, daß D-Propanolol bei ängstlichen Patienten keine Wirkung erzielen konnte, jedoch Practolol eine befriedigende angstmindernde Wirkung (Bonn u. Mitarb., 15).

Bei D-Propanolol handelt es sich um eine Substanz mit Betablockerstruktur, aber ohne betablockierende Wirkungen. Im Gegensatz zu Practolol kann D-Propanolol ins ZNS penetrieren, dies würde bedeuten, daß eine Substanz, unabhängig davon, ob sie in großen oder nur in geringen Mengen ins Zentralnervensystem gelangt, zumindest echte Betablockereigenschaften aufweisen muß, wie im Falle von Practolol, um einen anxiolytischen Effekt zu erzeugen. Bekannt ist, daß die Betablocker in der Lage sind, eine Veränderung des Blutdrucks, eine Senkung der Herzfrequenz und Veränderungen der Atmung, der Körpertemperatur und Verdauungstätigkeit zu induzieren (Kuschinsky u. Lüllmann, 75). Angstgefühle gehen aber häufig mit Herzklopfen, Magen-Darm-Symptomen, Schweiß-Speichelreaktionen und Atembeschwerden einher (65). Die medikamentös bedingte Hemmung dieser Symptome durch die Betablocker ist möglich, so

daß dann sekundär auch die Angst vermindert bzw. aufgehoben sein kann. Die Wirkung beruht dann aber auf der indirekten Rückkoppelung aus der Peripherie.

Übertragen auf die in dieser Studie angewandte Methodik hieße dies, daß eine Blutdruck- und Pulsfrequenzreduktion zu Müdigkeit und Beeinträchtigung des subjektiven Wohlbefindens der Probanden führen kann. Im nächsten Schritt würde sich dann diese Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens auf die Wachaktivität, die mit dem EEG erfaßt wurde, auswirken. In der Tat fand sich eine signifikante Abnahme der Pulsfrequenz und des systolischen Blutdruckes im Vergleich zu Placebo für Cloranolol zu allen Meßzeitpunkten. Durch diese Ergebnisse ist eine Abgrenzung zwischen einer primär kardiovaskulären und sekundären ZNS-Wirkung von einer primär-zerebralen neurophysiologischen Wirkung erschwert. Die Pulsfrequenz nahm nach Cloranolol-Medikation zunächst stark ab, um sich dann auf einem höheren, aber noch unter dem Ausgangswert befindlichen Niveau zu stabilisieren. Die Blutdruckwerte waren zum Meßzeitpunkt 9 h post voll kompensiert. Auf der anderen Seite nahmen die EEG-Veränderungen im Laufe des Tages für Cloranolol kontinuierlich zu und zeigten zum Meßzeitpunkt 9 h post die größten Veränderungen. Dieser Befund kann als ein Hinweis auf die direkte, primär zentralnervöse Wirksamkeit von Cloranolol gewertet werden.

Daß die Blutdruck- und Pulsfrequenzsenkung vermutlich nicht der Grund für die zentralen Wirkungen der Betablocker sind, wird durch die Ergebnisse von Wagner u. Mitarb. (106) erhärtet. Sowohl Propanolol als auch Mepindolol führten zu signifikanten Senkungen der Kreislaufparameter, aber nur Mepindolol zeigte signifikante Veränderungen im EEG-Wirkprofil, wohingegen Propanolol nur leichte Veränderungen im EEG aufweisen konnte.

Hohmann (55) berichtete über die emotionalen Reaktionen bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen. Die Patienten mußten ihre emotionalen Reaktionen auf bestimmte Ereignisse vor der

Verletzung und auf vergleichbare Erlebnisse nach der Verletzung beschreiben (Schachter, 90). Mit dieser Methode wurden Gefühle wie Ärger, Kummer, Angst und sexuelle Erregung erfaßt. Als Ergebnis ergab sich die Beobachtung, daß die Patienten mit einer hohen Läsion im Rückenmark auch einen größeren Emotionsverlust angaben. Die Angst sei zwar vorhanden gewesen, aber die Patienten vermißten die mit diesem Gefühl verbundenen viszerale Sensationen. Untersuchungen über die Behandlung mit Betablockern bei Patienten mit Rückenmarksläsionen und Angsterscheinungen liegen nicht vor, könnten aber sicherlich entscheidende Hinweise auf die periphere oder zentrale Wirksamkeit der Betablocker ergeben.

7.3 Läßt sich mit dem quantitativen Pharmako-EEG die Intrinsic Activity eines Betablockers kennzeichnen?

Nach Wagner u. Mitarb. (106) ergeben sich Differenzierungsmöglichkeiten für Betablocker durch das EEG und durch psychoexperimentelle Tests. Die unterschiedlichen Veränderungen der Betablocker Propranolol, Oxprenolol und Mepindolol legten dem Autor den Schluß nahe, daß sich der Grad der Sympathikomimetischen Eigenwirkung im EEG widerspiegeln könnte. Mepindolol stellt einen Betablocker mit Intrinsic Activity (ISA), Oxprenolol mit leichter ISA und Propranolol ohne ISA dar. Die adrenerge Eigenwirkung würde sich in mehreren Parametern und in ihrem gegenseitigen Verhältnis darstellen. Für die Variablen Δ^F , α_1^F und β_1^F und β_2^F sowie Gesamtpower soll diese Dynamik erkennbar sein. Danach kann davon ausgegangen werden, daß, je höher die Intrinsic Activity ist, desto niedriger die relative Δ^F - und β^F -Power und desto höher die relative α_1^F - und die Gesamtpower ist. Aufgrund bisheriger Ergebnisse (17, 23, 64, 99) besitzt der Betablocker Cloranolol keine sympathikomimetische Eigenwirkung. Somit müßte sich Cloranolol wie Propranolol im EEG-Wirkprofil darstellen. Cloranolol scheint eine dem Propranolol ähnliche Wirkung im EEG zu zeigen, denn Cloranolol führt zu einer Zu-

nahme der langsamen Frequenzen und zu einer Abnahme der Alpha-Power. Die Art der Veränderung läßt sich als Abnahme der Vigilanz im elektrophysiologischen Sinne interpretieren.

Unterschiede zwischen den beiden Substanzen ergeben sich durch die Zunahme im Betabereich, da Propanolol eine Steigerung und Cloranolol nahezu keine Veränderung gegenüber Placebo aufweist. Es liegt für Cloranolol am ehesten eine Ähnlichkeit mit Propanolol vor, die neben gleichen auch unterschiedliche Veränderungen im Wirkprofil gezeigt hat.

Wird davon ausgegangen, daß beide Betablocker keine sympathikomimetische Eigenwirkung besitzen, so erscheint es zweifelhaft, ob eine Differenzierung allein durch das EEG-Profil ausreicht, um eine Antwort auf die Intrinsic Activity eines Betablockers zu finden.

Aus den Ergebnissen ist ersichtlich, daß das angewandte Modell eine Beschreibung der typischen Merkmale des Betablockers Cloranolol erlaubt und einen Vergleich zu anderen Betablockern zuläßt. Die von Wagner u. Mitarb. (106) formulierte Hypothese wird durch diese Ergebnisse bestätigt, bedarf aber weiterer Überprüfung anhand anderer Betablocker, da auch Zweifel an der sinnvollen Verknüpfung zwischen sympathikomimetischer Eigenwirkung und EEG-Profilveränderungen berechtigt sind.

7.4 Diskussion über den Einfluß der unterschiedlichen Vigilanzbedingungen

Als Wachsein oder auch als Vigilanz des Menschen wird ein Zustand bezeichnet, der sich "durch Zuwendung der Sinnesfunktion zur Umwelt, aktive Aufmerksamkeit und erhaltene Reaktionsfähigkeit charakterisieren" läßt (Jung, 61).

Dem Faktor der Vigilanz wird bei der Beschreibung von Pharmakonwirkungen auf das EEG eine beträchtliche Bedeutung beigemessen (Kubicki u. Mitarb., 71). Um eine Unterscheidung zwischen intraindividuellen Vigilanzschwankungen und medi-

kamentös bedingten Vigilanzveränderungen zu ermöglichen, muß die Vigilanz während der Ableitungen einigermaßen konstant sein. Nach Untersuchungen von Matejcek (79) ergibt sich bei einer fünfminütigen Ableitungszeit eine situative Vigilanzstabilität, die es erlaubt, einen pharmakogen Effekt zu erfassen. Der Proband soll sich in einem Wachheitszustand befinden, der sowohl sedierende als auch stimulierende Effekte eines Pharmakons auf das EEG zur Darstellung bringt. Aus diesem Grunde wurde zu jedem Meßzeitpunkt ein EEG mit niedrigerem sowie mit höherem Vigilanzniveau abgeleitet.

Zu den beiden vorliegenden Studien läßt sich für Placebo unter den beiden Vigilanzbedingungen keine unterschiedliche Veränderung in den Frequenzbandvariablen erkennen. Auch zu den Meßzeitpunkten 6 h und 9 h post zeigt Placebo eine Abnahme der langsamen Wellen und Alpha_1^F -Power bei gleichzeitiger Zunahme von Alpha_2^F -Power und Beta_1^F -Power, die für beide Studien als Vigilanzzunahme über den Tag interpretiert werden. Dies ist eine Besonderheit dieser Prüfung. Bei beiden Prüfungen ist erwartungsgemäß die Vigilanzzunahme über den Tag unter der situativen Bedingung der niedrigen Vigilanz (RS) höher als unter der höheren Vigilanz (RT). Infolgedessen zeigt sich der vigilanzmindernde Effekt von 10 mg Cloranolol unter RT-Bedingung deutlicher als unter RS-Bedingung. Dies gilt ebenso für die vigilanzmindernde Wirkung von Diazepam.

Eine Vigilanzzunahme ist nicht unbedingt gekoppelt mit einer größeren Leistungsfähigkeit der Probanden. Anhand eines Beispiels sei die entgegengesetzte Entwicklung zwischen EEG-Veränderungen einerseits und Leistungsveränderungen andererseits erläutert. Ein aufgeregter und nervöser Proband wird durch eine Einnahme eines sedierenden Medikamentes im EEG eine Desaktivierung erfahren, was im herkömmlichen Sinne einer Vigilanzminderung entspräche, und im psychologischen Test eine Leistungssteigerung zeigen. Auf der anderen Seite wird ein müder und abgespannter Proband nach der Applika-

tion eines stimulierenden Mittels sowohl eine Aktivierung im EEG als auch eine Leistungssteigerung zeigen. Entscheidend für die Beurteilung der Vigilanz ist die Ausgangslage des Probanden. Becker (3) berichtete über eine Untersuchung an Probanden, die aus einer absoluten Ruhepause heraus mit einer spannungsgeladenen Geschichte konfrontiert wurden. Die gleichzeitig durchgeführten EEG-Ableitungen zeigten eine massive Steigerung der Alpha-Power und der Theta-Power. Der Autor sieht in diesen Ergebnissen einen Zusammenhang zwischen Spannungserleben durch die Geschichte und gleichzeitiger Steigerung der Alpha- und Theta-Aktivität.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Bente u. Mitarb. (7) beschrieben, die Untersuchungen an dem hirnelektrischen Verhalten während des d_2 -Aufmerksamkeits-Belastungs-Tests an Probanden durchführten. Eine geringere Fehlerhäufigkeit, was einer höheren Testleistung entspricht, ging mit einer höheren Alpha-Leistung einher. Zu beachten ist, daß mit dem EEG nur ein geringer Teil der zerebralen Leistung erfaßt werden kann (Pettsche, 85).

Der optimale Bereich der Vigilanz liegt mit Sicherheit nicht bei einer bestimmten Frequenz im EEG, sondern er dürfte sich als eine mehrdimensionale Komponente darstellen, die sowohl EEG-abhängige als auch unabhängige Elemente beinhaltet (Kubicki u. Mitarb., 71). Aus diesem Grunde sind die Versuche, gewonnene EEG-Ergebnisse mit Leistungsvariablen und klinischen Zustandsbildern zu verknüpfen, wie dies von Itil (57) und Fink (27) erfolgte, mit großer Zurückhaltung zu bewerten, da die Abstraktionsebene als zu kompliziert anzusehen ist (49, 85).

Anhand der in dieser Studie gefundenen Daten für Diazepam läßt sich bestätigen, daß sedierende Eigenschaften eines Pharmakons sich deutlicher unter höheren Vigilanzbedingungen darstellen. Während sich unter niedrigerem Vigilanzniveau eine Abnahme der Δ^F -Aktivität bei nahezu unveränderter Alpha_1^F -Power findet, wird bei höheren Vigilanzbedingungen

das klassische Wirkprofil für Diazepam deutlich. Die Alpha_1^F -Power nimmt stärker ab als unter Placebo und die Delta^F -Aktivität nimmt zu. Diese Veränderungen decken sich mit denen von Herrmann u. Kubicki (47) und Itil u. Mitarb. (58) publizierten Ergebnissen über das Anxiolytikum Diazepam. Hermann u. Kubicki (47) bewerten die Zunahme von Delta^F bei gleichzeitiger Abnahme der Alpha_1^F -Power als eine Vigilanzveränderung im Sinne einer Sedierung des Probanden.

Als schwieriger erweist sich die Beurteilung der Vigilanzregulierung unter dem Betablocker Cloranolol, da Publikationen über Betablocker fehlen, die unter verschiedenen Vigilanzbedingungen durchgeführt wurden. Auch unter vorsichtiger Interpretation ergeben sich Anhaltspunkte dafür, daß die Differenzierung zwischen niedriger und höherer Vigilanz notwendig ist, um das Wissen über das Profil dieser Substanz zu erweitern.

10 mg Cloranolol führen in der ersten Studie unter RS-Bedingungen nach der visuellen Auswertung zu keiner wesentlichen Veränderung des Vigilanzniveaus. Unter RT-Bedingung findet sich bei 10 mg im Gegensatz zu Placebo eine deutliche Vigilanzminderung. Diese visuelle Interpretation wird auch durch die Ergebnisse des Vigilanzindex bestätigt, denn hier zeigt sich erst unter RT-Bedingung eine deutliche Abnahme der Vigilanz.

Auch in der zweiten Studie ergibt sich durch die beiden Vigilanzbedingungen eine differenzierte Betrachtungsmöglichkeit. Während sich unter RS-Bedingungen für 10 mg Cloranolol nur geringe Vigilanzveränderungen beschreiben lassen, findet sich unter RT-Bedingungen eine deutliche Vigilanzabnahme unter 10 mg Cloranolol. Der Vigilanzindex bleibt unter RS-Bedingung sowohl für Placebo als auch 10 mg Cloranolol nahezu konstant, jedoch unter RT-Bedingung findet sich auch hier eine deutliche Abnahme für 10 mg Cloranolol von prä nach 9 h post bei gleichzeitigem Anstieg des Anteriorisierungsindex. Die sedierende Komponente zeigt sich in beiden Studien erst

eindrucksvoll unter höherem Vigilanzniveau. Aus den Ergebnissen läßt sich ableiten, daß es auch für Betablocker sinnvoll ist, den Vigilanzzustand zu variieren, um die Wirkung einer neuen Substanz einzuschätzen und um sowohl sedierende als auch stimulierende Pharmakawirkungen zu erfassen.

7.5 Zur Frage der Veränderungen im Pharmako-EEG unter Placebo

Um pharmakoinduzierte EEG-Veränderungen zu erfassen, muß bekannt sein, welche Fluktuationen im EEG sich nach Verabreichung von Placebo ergeben. Saletu (89) ging der Frage nach, wie stabil EEG-Analysen von Woche zu Woche oder auch von Monat zu Monat bleiben. Der Autor beurteilt die wöchentlichen sowie die monatlichen EEG-Ableitungen als erstaunlich stabil. Auch Itil (57) geht davon aus, daß EEG-Ableitungen zu verschiedenen Zeitpunkten bei einer definierten Population ein hohes Maß an intraindividuellder Stabilität aufweisen. Folgt man diesen Ergebnissen, so erscheint es zulässig, EEG-Analysen, die über Wochen an den gleichen Probanden abgeleitet werden, miteinander zu vergleichen.

Weiterhin muß bedacht werden, daß sich innerhalb eines Tages Schwankungen im EEG zeigen, die nicht etwa auf einer medikamentös bedingten Veränderung beruhen, sondern die als Tagesrhythmus anzusehen sind. Machleidt (78) untersuchte bei 11 männlichen Studenten die tageszeitlichen Veränderungen. Dabei wurden EEG-Ableitungen im Zwei-Stunden-Abstand von 8.00 Uhr morgens bis 20.00 Uhr abends auf diurnale Einflüsse hin untersucht. Als Ergebnis sieht er einen Gipfel im Alpha-Band in der okzipitalen Region um die Mittagszeit, der aus der Sicht des zirkadianen Rhythmus abhängig ist von der Topographie des Ableitepunktes. Der Autor folgert, daß "die verschiedenen Frequenzbänder gleiche zirkadiane und diurnale Phasenlagen haben und die Lage der Tagesgipfel sich nach Hirnregion unterscheiden".

Eine Differenz der Zeitstruktur zwischen beiden Hemisphären am gleichen Ableitpunkt wird nicht gesehen. Künkel (72) geht davon aus, daß im diurnalen Ablauf sich ein systematischer Rhythmus im EEG nachweisen läßt, der etwa gegen 14.00 Uhr zu einem Maximum der Ausprägung aller Frequenzbänder führt. Der deskriptive Vergleich der Ergebnisse beider Studien der Ableitung O_2-T_6 unter Plazebo-Medikation zeigt für die Vigilanzbedingung RS (Ruheableitung) gleichgerichtete Veränderungen. Es findet sich zum Meßzeitpunkt 3 h post eine leichte Abnahme von Δ^F und eine deutliche Verringerung von Alpha_1^F -Power bei gleichzeitiger Zunahme von Alpha_2^F -Power und Gesamtpower. Unter RT-Bedingung zeigt sich eine Abnahme von Alpha_1^F und eine Zunahme von Alpha_2^F -Aktivität. Unter beiden Vigilanzbedingungen nimmt im Laufe des Tages die Gesamtpower und die Alpha_2^F -Aktivität zu und die Power der langsamen Frequenzbandbereiche und die Alpha_1^F -Power ab. Die Veränderungen weisen eine kontinuierliche Zu- bzw. Abnahme auf, so daß zum Meßzeitpunkt 9 h post die Ausprägung am deutlichsten ist. Die gefundenen EEG-Änderungen deuten auf eine leichte Zunahme der Vigilanz über den Tagesverlauf hin. Bei Betrachtung des Ableitpunktes C_z-T_6 findet sich eine ähnliche Abnahme im langsamen Bereich und eine Zunahme der Gesamtpower. Die Alpha^F -Power zeigt geringe Veränderungen an. Der von Künkel (72) und Machleidt (78) vermutete diurnale Rhythmus läßt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigen, denn zum Meßzeitpunkt 9 h post finden sich die größten Veränderungen. Dies dürfte nicht gegen die erhobenen Befunde sprechen, sondern weist auf die unterschiedliche Methodik dieser Studien und auf unterschiedliches Verhalten der Probanden hin. Die EEG-Ableitungen wurden an den Probanden zeitlich versetzt zu dem jeweiligen Meßzeitpunkt abgeleitet, so daß sich an jedem Meßzeitpunkt für die Gesamtzahl der Probanden eine Differenz ± 1 std ergab. Die Spannbreite der zeitlichen Versetzung belief sich auf insgesamt 2 Stunden, was eine Differenzierung einzelner Tagesgipfel in bestimmten Frequenzbändern nicht mehr ermöglicht. Welche

Einflüsse sich aus unterschiedlichen Ableitungszeiten der einzelnen Probanden für die Beurteilung ergeben, läßt sich nur schwer erfassen. Der Effekt dürfte insgesamt gesehen als gering aufzufassen sein, da während der Studien jeder Proband immer zu derselben Uhrzeit beim jeweiligen Meßzeitpunkt abgeleitet wurde.

Die Ergebnisse unter Plazebo zeigen auch, wie wichtig es ist, kontrollierte Studien durchzuführen. Eine sichere Interpretation der Substanzergebnisse scheint nur dann möglich zu sein, wenn die durch Plazebo bedingten Veränderungen mit in die Interpretation einbezogen werden und wenn diese Veränderungen nicht als außergewöhnlich zu interpretieren sind.

7.6 Diskussion über die Ergebnisse des Klassifikationsmodells

Die Klassifikationsergebnisse der Powerspektralanalyse ergeben für das Pharmakon Diazepam eine Zuordnung zu der Klasse der Anxiolytika.

Die von Herrmann (50) beschriebene Reihenfolge der Rangplätze der Zuordnungswahrscheinlichkeiten für ein klassisches Anxiolytikum wird auch in dieser Studie gesehen, denn 10 mg Diazepam wird an zweiter und dritter Stelle der Klasse Psychostimulantia bzw. Plazebo zugeordnet. Zu den Klassen der Neuroleptika und der Antidepressiva ergeben sich nur geringe Zuordnungswahrscheinlichkeiten.

Die Klassifizierung von Plazebo zeigt die höchste Zuordnungswahrscheinlichkeit in der Plazeboklasse, die zweithöchste in der Psychostimulantia-Klasse. Die Ergebnisse bestätigen die von Herrmann u. Mitarb. (51) beschriebene unscharfe Trennung zwischen Plazebo und Psychostimulantia. Herrmann u. Mitarb. (51) führten diese mangelnde Trennschärfe des Systems auf eine Änderung der Vigilanz auch unter Plazebo während des Untersuchungstages zurück. So wird ein mit Plazebo behandelter Proband, der zum Zeitpunkt der prä-Ableitung noch etwas müde

ist und dessen Wachheitsgrad im Verlaufe des Tages zunimmt, eher zu der Klasse der Psychostimulantia klassifiziert. Die Ergebnisse der Klassifikation für Diazepam und Plazebo, die die bereits bekannten Ergebnisse bestätigen, sprechen für die Glaubwürdigkeit der durchgeführten Studie und lassen eine Interpretation der Ergebnisse bei dem Betablocker Cloranolol zu.

Sowohl 2 mg als auch 5 mg Cloranolol werden in die Klasse Plazebo mit größter Wahrscheinlichkeit und in die Klasse der Psychostimulantia mit zweitgrößter Zuordnungswahrscheinlichkeit eingestuft.

Die Klassifizierung von 10 mg Cloranolol erfolgt in die Anxiolytikaklasse. Die zweitgrößte Zuordnungswahrscheinlichkeit ergibt sich in die Psychostimulantia-Klasse.

Die für Plazebo gefundene Unschärfe zur Psychostimulantia-Klasse wird auch bei Cloranolol gesehen, was den Betablocker in den Dosierungen 2 mg und 5 mg in die Nähe der Plazebo-Wirkung bringt. Einzig die Dosierung von 10 mg Cloranolol führt zu einer Einstufung in die Gruppe der Anxiolytika. Da es sich bei den Betablockern um eine Substanzgruppe handelt, die bei der Erstellung des Klassifikationsmodells nicht berücksichtigt wurde (Herrmann, 50), sind diese Ergebnisse nicht primär auf die Feststellung, daß Cloranolol eine plazeboähnliche Wirkung hat, zu reduzieren, denn es schließen sich prinzipiell zwei Überlegungen an. Einmal ist es möglich, daß der Betablocker Cloranolol unter Anwendung des Klassifikationsmodells keine Wirkungen zeigt. Die Ergebnisse könnten aber auch darauf hinweisen, daß eine eindeutige Zuordnung in eine der anderen Klassen nicht möglich ist, weil es nicht den Wirkprofilen dieser Substanz entspricht. Folgerichtig werden dann die Ergebnisse in die Plazeboklasse eingestuft.

Die Klassifikation von 10 mg Cloranolol als Anxiolytikum wirft die Frage auf, ob die Zunahme der Δ^F -Power bei gleichzeitiger Abnahme der α_1^F -Power, was einer Vigilanzminderung entspräche, verantwortlich ist für das Ergebnis,

oder ob sich die von Itil u. Mitarb. (58) und Herrmann u. Kubicki (47) beschriebene Zunahme der Beta_1^F -Power auch für den Betablocker finden läßt. Nach Herrmann u. Kubicki (47) ergeben sich hohe Zuordnungswahrscheinlichkeiten zu der Anxiolytikaklasse sowohl unter Zunahme als auch unter keiner Veränderung der Delta^F -Power. Eine Klassifizierung als Anxiolytikum wird entscheidend durch die Zunahme des Beta_1^F -Power-Faktors beeinflußt. Ist die Zuordnung nur durch eine Sedierung bedingt? Bei Betrachtung des Wirkprofiles von 10 mg Cloranolol unter RT-Bedingung findet sich zwar von prä nach 1 h und 3 h post eine Zunahme von langsamen und eine Abnahme von Alpha_1^F -Frequenzen, aber auch eine Zunahme von Beta_1^F -Power, die sich bei den beiden anderen Dosierungen von Cloranolol nicht darstellen. Daraus läßt sich der hohe Stellenwert der Zunahme der Beta_1^F -Power für die Zuordnung einer Substanz zu der Klasse der Anxiolytika auch für den Betablocker Cloranolol bei der Dosierung von 10 mg nachweisen.

Aufgrund der Klassifikation lassen sich Hinweise über die mögliche klinische Wirksamkeit einer Substanz finden (46), jedoch läßt sich nur anhand von klinischen Prüfungen dieser Substanz die Anxiolyse nachweisen.

7.7 Zur Frage der Wirkcharakteristik des Betablockers Cloranolol im Vergleich zu anderen Untersuchungen

Die unter 2 mg und 5 mg Cloranolol gefundenen Ergebnisse unterscheiden sich an den einzelnen Meßzeitpunkten nicht eindeutig von Placebo. Beide Dosierungen weisen ähnliche Veränderungen auf, wobei 5 mg Cloranolol erste unterschiedliche Tendenzen gegenüber Placebo zeigt. Bei 10 mg Cloranolol findet sich unter niedrigen Vigilanzbedingungen eine Zunahme von Alpha_1^F -Power zum Meßzeitpunkt 1 h post im Gegensatz zu Placebo, wo es zu einer Abnahme kommt, und unter höherem Vigilanzniveau ähnelt Cloranolol 10 mg 1 h und 3 h post dem klassischen Anxiolytikum Diazepam. Im Vordergrund steht die Delta^F -Zunahme und die Abnahme von Alpha_{1+2}^F , eine Zunahme

von Beta_1^F kann nicht beschrieben werden. Diese Effekte steigern sich in der zweiten Studie an den Meßzeitpunkten 6 h und 9 h post, so daß der späteste Meßzeitpunkt die deutlichsten Veränderungen zeigt. Die unter 10 mg Cloranolol festgestellten Änderungen verlaufen gegenläufig zum zirkadianen Rhythmus von Placebo und können als eine Vigilanzabnahme interpretiert werden. Die im Sinne Itil's u. Mitarb. (58) als typisch für ein Anxiolytikum beschriebene Beta_1^F -Zunahme wird von 10 mg Cloranolol nicht erfüllt, so daß diese Substanz nach dem Wirkprofil im EEG kein klassisches Anxiolytikum darstellt.

Der Vergleich mit EEG-Profilen aus der Literatur ist nur sehr bedingt möglich, da die Betablocker mit keiner der klassischen Substanzen hinreichend beschrieben werden können (81). Nach Künkel (72) stoßen Studien mit nicht klassischen Substanzen an die Grenzen der Interpretierbarkeit, da eine Vielzahl von Unwägbarkeiten die Auswertung des Pharmako-Elektroenzephalogramms mit beeinflussen. Der von einem bekannten Wirkprofil ausgehende Schluß auf die Zugehörigkeit zu einer der klassischen Psychopharmakaklassen muß mit Vorsicht begegnet werden, da die medikamentös bedingten Veränderungen der Betablocker sich nicht wie die bekannten Substanzgruppenvertreter verhalten.

Es gibt zahlreiche Arbeiten (Bloom u. Mitarb., 14) über tierexperimentelle Untersuchungen zur Neuropharmakologie der Betablocker, die eine Existenz von Betarezeptoren und adrenerischen Fasersystemen im Zentralnervensystem nahelegen und somit einen direkten Einfluß der Betablocker auf das ZNS verständlich machen. Auf dem humanpharmakologischen Gebiet liegen nur wenige Arbeiten vor, die sich mit dieser Frage beschäftigen. Elektroenzephalographische Untersuchungen zum Wirkungsprofil der Betablocker sind bisher spärlich. Es erscheint sinnvoll, nur die Arbeiten zum Vergleich heranzuziehen, die sich mit dem Einfluß von Betablockern auf das Elektroenzephalogramm beschäftigt haben, da diese Ergebnisse mit

den hier beschriebenen über Cloranolol verglichen werden können. Die Vergleichbarkeit der vorliegenden Arbeiten wird dadurch erschwert, daß eine häufig unterschiedliche Methodik angewandt wurde. Lader und Tyrer (76) untersuchten die Wirkung von Propanolol (120 mg), Sotalol (240 mg) und Plazebo auf physiologische (Pulsfrequenz, EEG), psychische (Reaktionszeit) und subjektive (Stimmung) Variablen. Obwohl die Probanden während der Behandlung mit den beiden Betablockern angaben, daß sie sich schläfrig, unwohl und sogar benebelt fühlten, ließen sich weder im Verhalten noch im EEG Veränderungen im Sinne einer Sedation erfassen. Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß sie in ihren Betablockerstudien nie eindeutige EEG-Veränderungen entdecken konnten, weder nach akuter Gabe von Einzeldosen noch nach chronischer Anwendung.

Als vergleichbar mit dieser Studie über den Betablocker Cloranolol kann die Arbeit von Wagner u. Mitarb. (106) angesehen werden, die erstmals die Einflüsse von drei Betablockern auf das quantitative Pharmako-Elektroenzephalogramm untersuchte. Die von dem Autor beschriebenen Wirkprofile der Betablocker können zur Einordnung und Charakterisierung von Cloranolol verwendet werden.

In der Studie von Wagner u. Mitarb. wurden auch die Powerspektralanalyse, dieselben Frequenzbandvariablen, derselbe Ableitpunkt und eine fünfminütige EEG-Ableitungszeit gewählt. Es wurden Ableitungen zu Meßzeitpunkten prä, 1 h und 3 h post bei einem entspannten Vigilanzniveau durchgeführt, und die Auswahl der Probanden unterlag gleichen Kriterien. Zur Anwendung kamen die Betarezeptorenblocker Propanolol (Dociton^R), Oxprenolol (Trasicor^R) und Mepindololsulfat. Diese Substanzen wurden vergleichend mit Plazebo und Diazepam (Valium^R) untersucht.

Für Mepindolol 10 mg ergab sich 3 std post eine signifikante Abnahme ($p \leq 0,05$) der langsamen Frequenzen und eine signifikante Zunahme ($p \leq 0,05$) der Alpha_1^F -Frequenzen. Im Beta_1^F - und Beta_2^F -Bereich fand sich eine tendenzielle Abnahme der relativen Powerwerte.

Oxprenolol zeigte in den EEG Variablen nur geringfügige Veränderungen, wie einen leichten Anstieg der langsamen Frequenzen und der langsamen Alpha^F-Aktivität. Insgesamt wurde es als ein Betablocker mit einem unspezifischen EEG-Wirkprofil bezeichnet.

Propanolol führte im EEG-Profil zu einer Abnahme der relativen Powerwerte im Alpha-Frequenzband bei gleichzeitiger Zunahme der relativen Power im Delta^F-, Beta^F₁- und Beta^F₂-Bereich. Die Wirkung von Propanolol wurde von dem Autor als eine zentraldämpfende, d.h. vigilanzabnehmende beschrieben. Beim Vergleich mit den Wirkprofilen der bekannten psychotropen Psychopharmaka kann Propanolol am ehesten den Anxiolytika zugeordnet werden, da es die typische Beta^F₁-Zunahme aufweist. Mepindolol konnte mit keinem der typischen Psychopharmakaprofile zur Deckung gebracht werden, und eine Einstufung von Oxprenolol war aufgrund der geringen Wirkung nicht möglich.

Wie läßt sich der Betablocker Cloranolol im Verhältnis zu den drei anderen Betablockern einstufen?

Cloranolol unterscheidet sich von Mepindolol durch eine Zunahme der langsamen Frequenzen und eine nahezu unveränderte Beta^F-Power. Die beiden Substanzen stehen in ihrer Wirkung auf das Pharmako-EEG diametral zueinander. Oxprenolol führte nur zu geringen Wirkprofilveränderungen, so daß diese Substanz dem Cloranolol-Präparat näher steht, denn auch die Veränderungen von Cloranolol müssen insgesamt gesehen als leicht bis gering eingestuft werden. Propanolol zeigte eine leichte Wirkung auf das EEG, die vor allem in einer Zunahme der langsamen Frequenzen und der Beta^F-Aktivität bei gleichzeitiger Abnahme der Alpha^F-Powerwerte gesehen wurde. Die Abnahme im Alpha^F-Bereich liegt sowohl bei Propanolol als auch bei Cloranolol vornehmlich in den Alpha^F₂-Frequenzen. Insgesamt kann gesagt werden, daß Cloranolol und Propanolol aufgrund der vorliegenden Ergebnisse zu gleichgerichteten leichten Veränderungen im Pharmako-EEG führten.

Über die Frage der therapeutischen Wirksamkeit dieses Beta-blockers kann mit diesem Modell keine Aussage gemacht werden, denn am Beispiel von Oxprenolol wird deutlich, wie eng die Grenzen der Interpretation von Pharmako-EEG-Ergebnissen gesteckt werden müssen. Oxprenolol ist ein Betablocker, der bei zahlreichen Diagnosen erfolgreich eingesetzt werden konnte. Über die anxiolytische Wirkung wird von Gosling (38), über die Behandlung des Abstinenzsyndroms von Ladewig u. Mitarb. (77), über die Therapie des lithiuminduzierten Tremors von Brosteanu u. Mitarb. (18) und über die Behandlung des Parkinsontremors von Corbett (21) berichtet, die alle Oxprenolol einsetzten. Krishnan (68) untersuchte die Wirkung von Oxprenolol bei Studenten mit Examensangst im Vergleich zu dem bekannten Tranquilizer Diazepam. Oxprenolol beeinträchtigte, laut dem Autor, das kritische Denken im Gegensatz zu Diazepam nicht, so daß die Studenten mehr leisten konnten als ihnen eigentlich aufgrund ihrer Examensangst möglich gewesen wäre. Alle Autoren sehen zwar unterschiedliche Teilergebnisse, aber dennoch therapeutische Wirkungen von Oxprenolol.

Der Betablocker Mepindolol wurde aufgrund des quantitativen Pharmako-Elektroenzephalogramms als eine Substanz mit eindeutigen zentralen Veränderungen charakterisiert (Wagner u. Mitarb., 106). Auch für Mock u. Künkel (81) besteht an der zentralen Wirksamkeit für Mepindolol kein Zweifel. Kroepe u. Mitarb. (69) untersuchten die Wirkungen des Betablockers Mepindolol auf die Prüfungsangst bei Studenten. In einer Doppelblindstudie wurde dem Examenskandidaten einmalig Mepindolol bzw. Plazebo vor einer schriftlichen Prüfung gegeben. Das Testmodell war so konzipiert, daß Analysen auf mehreren Ebenen (subjektive Angst, Motorik, Aufgabenleistung und Physiologie) durchgeführt werden konnten. Als Ergebnis wurde keine prüfungsangstmindernde Wirkung von Mepindolol beschrieben. Es wurde weder die Examensangst vermindert noch die Leistungsfähigkeit beeinflusst. Daraus ergibt sich für die Autoren der Schluß, daß die Wirksamkeit der Betablocker bei Er-

wartungsängsten überschätzt wird und sich der mögliche Effekt mit der angewandten Methodik nicht nachweisen läßt.

Die von Itil (58) und Fink (28) formulierte Hypothese, daß gleiche therapeutische Effekte zu gleichen EEG-Veränderungen führen würden, scheint für die Betablocker in Frage gestellt. Auf der einen Seite findet sich für Oxprenolol eine therapeutische Wirksamkeit im Bereich des Zentralnervensystems und eine nur sehr geringe Veränderung im EEG-Profil. Andererseits wurden durch Mepindolol (106) erhebliche Veränderungen des EEG-Profiles und keine Beeinflussung des ZNS auf der psychoexperimentellen Ebene bei Examensängsten beschrieben (69). Mock u. Künkel (81) sehen im EEG-Profil von Mepindolol ähnliche Veränderungen wie sie unter Chlorpromazin gefunden wurden. Somit müßte auch ein sedierender Effekt bei der Medikation erwartet werden, der jedoch sowohl von Mock u. Künkel (81) als auch Wagner u. Mitarb. (106) und Krobe u. Mitarb. (69) nicht gefunden wurde. Mock u. Künkel (81) meinen, die Einheit zwischen EEG-Veränderungen und therapeutischer Wirksamkeit müsse für die nicht klassischen Psychopharmaka aufgegeben werden. Auch die allgemeine Grundannahme, daß Psychopharmaka mit therapeutischem Wert nach einmaliger oraler Medikation bei Probanden statistisch signifikante Veränderungen im EEG (Itil, 57) zeigen, scheint für die Betablocker nicht gesichert zu sein (81). Die Einfachheit und Überschaubarkeit des quantitativen Pharmako-Elektroenzephalogramms sollen nach Mock u. Künkel (81) aufgegeben werden in der Hoffnung, die vielschichtigen Verbindungen mit mehrdimensionalen Beziehungen auch für die nicht klassischen Psychopharmaka zu erfassen.

Bevor eine kurze abschließende Bewertung der Frage der Wirksamkeit des Betablockers Cloranolol auf die zentralnervöse Ebene und die sich daraus ergebenden Ansatzpunkte erfolgt, dürfen die folgenden Aspekte nicht unerwähnt bleiben.

Klinische Prüfungen, die an gesunden Probanden durchgeführt wurden, scheinen das grundsätzliche Problem zu beinhalten,

daß diese klinisch-pharmakologischen Modelle in entscheidenden Parametern nichts mit der als Wirklichkeit definierten Pharmakotherapie zu tun haben (Janke u. Debus, 59).

Basierend auf der EEG-Zeitreihe werden durch Parametrisierung und Zielvariablenbildung verschiedene Abstraktionsebenen eingeführt. Es werden Frequenzbandeinteilungen, relative Powerwerte und Zielgrößen gebildet, die eine Abstraktionsebene erreichen, die eine Interpretation immer schwieriger machen (Herrmann, 49). Die Begrenztheit der Aussagemöglichkeiten muß beachtet werden, denn Versuchsanordnungen, Persönlichkeitsmerkmale des Probanden wie Alter (Künkel, 72), Geschlecht (Künkel, 72; Friedl u. Vogel, 34), Labilität (Heinze u. Künkel, 45; Friedl u. Vogel, 33), Ableitpunkte (Künkel, 72), Topographie (Machleidt, 78) und Vigilanz (Kubicki u. Mitarb., 71; Matousek u. Petersen, 80) gehen ein in die Auswertung.

Ein beträchtlicher Teil der zerebralen Veränderungen entziehen sich dem Nachweis durch das EEG (70), so daß nur bis zwei Fünftel der Rindenregion des Zerebrums mit den EEG-Ableitungen erfaßt werden (85). Unbekannt ist bis heute, welche Hirnstoffwechselprozesse bei einer Änderung im EEG abgelaufen sind (Jung, 61). Das Elektroenzephalogramm kann mit der Funktion eines Scheinwerfers verglichen werden, der immer nur Teilbereiche des Gehirns ausleuchtet, der aber nie eine gesamte klare Raumausleuchtung liefern kann.

Mit dieser Studie ergaben sich Hinweise auf das mögliche Wirkprofil des Betablockers Cloranolol durch das quantitative Pharmako-EEG. Der Betablocker Cloranolol zeigte eine langandauernde Wirkung im EEG, die im Zusammenhang mit seiner langen Halbwertszeit zu sehen ist. Für primär zentrale Wirkungen der Substanz sprechen einige Tendenzänderungen im Wirkprofil, die sich ähnlich verhielten wie beim Betablocker Propranolol und im Gegensatz zu den Veränderungen unter Mepindolol stehen. Inwieweit die sympathikomimetische Eigenwirkung der Betablocker verantwortlich sein könnte für deren

unterschiedliche Projektion auf die Meßebene des EEG, muß durch weitere Studien verifiziert werden. Anhand einer EEG-Studie mit einem bekannten Betablocker mit hoher Intrinsic Activity wie etwa Pindolol ließe sich diese Frage vermutlich klären.

Über die therapeutische Wirksamkeit und über die möglichen Indikationen für Cloranolol lassen sich aufgrund dieser Studie keine genauen Angaben machen, da hiermit die angewandten Modelle überfordert wären. Bei aller Zurückhaltung in der Interpretation kann von zentralnervösen Wirkungen im Sinne eines Anxiolytikums für Cloranolol ausgegangen werden.

Erst eine klinische Studie an Patienten, die unter Angst leiden, kann Aufschluß darüber geben, ob aus der Ähnlichkeit zwischen Propanolol und Cloranolol im EEG-Wirkprofil auch auf ein gemeinsames therapeutisches Einsatzgebiet geschlossen werden darf.

8.0 ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen zweier kontrollierter Doppelblindstudien wurden an gesunden Probanden unter Anwendung des quantitativen Pharmako-Elektroenzephalogramms in einem klinisch-pharmakologischen Modell zentrale Wirkungen des Betarezeptorenblockers Cloranolol in verschiedenen Dosierungen untersucht. Ziel der Arbeit war es, ein Wirkprofil der Substanz Cloranolol im Vergleich zu Diazepam und Plazebo zu erarbeiten. Die neurophysiologischen Ergebnisse wurden in der ersten Studie zum Meßzeitpunkt 1 h und 3 h post an den Ableitpunkten O_2-T_6 und in der zweiten Studie zu den Meßzeitpunkten 3, 6 und 9 h post an den Ableitpunkten O_2-T_6 und C_z-T_6 gewonnen. Zu jedem Meßzeitpunkt wurde je eine fünfminütige EEG-Ableitung bei einem niedrigen Vigilanzniveau und bei einem höheren Vigilanzniveau durchgeführt. Außerdem erfolgte eine Klassifikation der Prüfsubstanzen mit dem von Herrmann (50) beschriebenen Klassifikationssystem.

- 1.) In der ersten Studie waren die Dosierungen 2 mg, 5 mg und 10 mg Cloranolol prüfstatistisch zu den Meßzeitpunkten 1 h und 3 h von Plazebo nicht zu unterscheiden. Für die Ableitung O_2-T_6 wurde in der zweiten Studie ein signifikanter Unterschied zwischen 10 mg Cloranolol und Plazebo zum Meßzeitpunkt 9 h post gefunden.

Bei der explorativen Datenanalyse zeigten sich zu allen Meßzeiten konsistente EEG-Veränderungen unter Cloranolol, so daß dem statistisch signifikanten Unterschied zum Meßzeitpunkt 9 Stunden Bedeutung beigemessen wird.

- 2.) Das EEG zeigte die für Diazepam typischen Veränderungen wie Zunahme der β_1^F -Power und der langsamen Wellen und Abnahme von α_1^F -Frequenzen.
- 3.) Im EEG-Klassifikationsmodell wurde Plazebo als Plazebo und Diazepam 10 mg erwartungsgemäß als Anxiolytikum klassifiziert. Die Klassifizierung des Betablockers Cloranolol 10 mg erfolgte ebenfalls in die Klasse der Anxioly-

tika, während die niedrigeren Dosen (2 mg und 5 mg) zu Plazebo klassifiziert wurden. Die klinische Bedeutung der Klassifikationsergebnisse von Cloranolol ist nicht bekannt.

- 4.) Die in der ersten Prüfung festgestellten Änderungen für Cloranolol wurden an den Meßzeitpunkten 6 h und besonders 9 h post besonders ausgeprägt gesehen, so daß von einer langandauernden Wirkung des Betablockers gesprochen werden kann. Die neurophysiologischen Änderungen von 10 mg Cloranolol zeigten Ähnlichkeiten mit denen der Anxiolytika.
- 5.) Im Vergleich zu anderen Betablockern zeigte Cloranolol im EEG Ähnlichkeiten mit Propanolol.
- 6.) Die betarezeptorenblockierende Wirkung von Cloranolol wurde durch die signifikante Änderung der Kreislaufparameter bestätigt.
- 7.) Die unter zwei verschiedenen Vigilanzbedingungen (höhere; niedrigere) erstellten Wirkprofile von Cloranolol ergaben zusätzliche Informationen über differentielle Wirkungen im EEG und erwiesen sich zur Deskription als sinnvoll.
- 8.) Unter Plazebo-Medikation wurde im Laufe des Tages eine geringe Vigilanzzunahme gesehen. Die kritische Betrachtung der Plazebowirkung ist unerläßlich, um Fehlinterpretationen zu vermeiden.
- 9.) Die Ergebnisse im EEG lassen nicht den Vergleich zu einem klassischen Psychopharmakon zu; allerdings legen sie gleichzeitig nahe, klinisch das anxiolytische Potential dieser betablockierenden Substanz zu untersuchen.

9. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Ahlquist, R.P.:
Adrenergic beta blocking agents.
In: Progress in drug research, Vol. 20.
hsg. von E. Jucker.
Birkhäuser Verlag, Basel 1976, 27-43
- 2) Angst, J., B. Woggon:
Psychopharmakotherapie.
In: Psychiatrie der Gegenwart, Band I/2.
Springer Verlag, Berlin 1980, 243-314
- 3) Becker, D.:
Abschlußdiskussion.
In: Faktorenanalyse und Variablenbildung aus dem
Elektroenzephalogramm.
hsg. von Kubicki, St., W.M. Herrmann, G. Laudahn.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1980, 136
- 4) Benkert, O.:
Differentialtherapie von Angstzuständen in der Praxis.
Med. Klin. 76 (1981), 12-13
- 5) Benkert, O.:
Indikationen für Betarezeptorenblocker in der Psychia-
trie.
Internist 19 (1978), 542-546
- 6) Bente, D.:
Vigilance and evaluation of psychotropic drug effects
on EEG.
Pharmakopsychiat. 12 (1979), 137-147
- 7) Bente, D., K. Frick, W. Scheuler, L. Walz:
Psychophysiologische Studien zum Verhalten der hirn-

elektrischen Wachaktivität bei definierter Vigilanzbeanspruchung.

2. Mitteilung "Das hirnelektrische Verhalten bei visuo-motorischen Regelaufgaben steigenden Schwierigkeitsgrades".

EEG - EMG 7 (1976), 171-176

8) Bente, D.:

Elektroenzephalographische Gesichtspunkte zur Klassifikation neuro-thymoleptischer Pharmaka.

Med. EXP. 5 (1961), 337-346

9) Bente, D., T.M. Itil:

A comparison of the action of various phenothiazine compounds on the human EEG.

In: Neuro-Psychopharmacology.

hsg. von Bradley, P.B., P. Deniker, C. Radouco-Thomas. Elsevier, Amsterdam 1959, 496-498

10) Bente, D., T.M. Itil:

Zur Wirkung des Phenothiazin-Körpers Megaphen auf das menschliche Hirnstrombild.

Arzneim.-Forschung 4 (1954), 418-423

11) Berger, H.:

Das Elektrenkephalogramm des Menschen.

Nova Acta Leopoldina 6 (1938), 173-309

12) Berger, H.:

Über das Elektrenkephalogramm des Menschen.

I. Mitteilung.

Arch. für Psychiat. 87 (1929), 527-570

- 13) Berzewski, B.:
Untersuchungen zur Frage der zentralen Wirksamkeit
von Betarezeptorenblockern mit unterschiedlicher sym-
pathikomimetischer Eigenwirkung.
Dissertation, Freie Universität Berlin 1980
- 14) Bloom, F.E., B.J. Hofer, G.R. Siggins:
Studies on norepinephrine-containing afferents to
Purkinje cells of rat cerebellum.
I localization of the fibers and their synapses.
Brain Res., 25 (1971), 501-521
- 15) Bonn, J.A., P. Turner, D.C. Hicks:
Betaadrenergic receptor blockade with practolol in
treatment of anxiety.
Lancet I (1972), 814-815
- 16) Bonn, J.A., P. Turner:
D-Propranolol and anxiety.
Lancet 1971 / I 1335
- 17) Borvendég, J.:
3 rd Congr. of the Hung. Pharm. Soc.
Budapest, 1979. Abstracts 12.
- 18) Brosteanu, E., L. Floru, H. Kaiser:
Die Behandlung des lithiuminduzierten Tremors mit
Oxprenolol im Doppelblindversuch gegen Plazebo.
In: Betablocker und Zentralnervensystem.
hsg. von P. Kielholz.
H. Huber Verlag, Bern 1978, 187-193
- 19) Brunner, H.:
Zur Pharmakologie der Betablocker.
In: Betablocker und Zentralnervensystem.

hsg. von P. Kielholz.

Huber Verlag, Bern 1978, 11-19

20) Cooper, R.:

Electroenzephalographie-Technik und Methoden.

hsg. von J.W. Osselton, J.C. Shaw.

Fischer Verlag, Stuttgart 1974

21) Corbett, J.L.:

Die Behandlung des essentiellen und des Parkinson-tremors mit Oxprenolol - Beschreibung von zwei kontrollierten Prüfungen mit Übersicht über die Literatur.

In: Betablocker und Zentralnervensystem.

hsg. von P. Kielholz.

Huber Verlag, Bern 1978, 203-222

22) Cuche, H.:

Psychiatric uses of betablockers.

Pharmacopsychiat. 13 (1980), 267-272

23) Fekete, M., M. Kürti, A. Hajos:

1 - (2,5 Dichlorophenoxy) -3 - Tertiary - Butylamino -
2 Propanolol HCL. Gyki 41099 a potent beta adreno-
receptor antagonist.

In: First Congr. Hung. Pharmacol. Soc. Budapest, 1971.
Symposium on drugs and heart metabolism.

Acad. Hung. Edit. 1973. 191

24) Fekete, M.I.K., I. Elekes, M. Kürti, J. Borvendég

Pharmacology of Gyki - 41099 (Chlorpropanol, Tobanum)
a new potent beta-adrenergic antagonist.

Arch. Int. Pharmacodyn. 248 (1980), 190-202

- 25) Fenyvesi, T., K. Sebestyen:
Beta adrenoreceptor blocking properties of Gyki -
41099 - in human subjects.
2nd Congress Hung. Pharmacol. Soc. Budapest, 1974,
abstr. 5/27.
- 26) Fichte, K., W.M. Herrmann, St. Kubicki:
Mathematische Rationale für die klinischen EEG-
Frequenzbänder. 3. Faktorenstruktur unter Psycho-
pharmakabehandlung.
EEG - EMG 10 (1979), 31-37
- 27) Fink, M.:
Quantitative EEG-Analyse und Psychopharmakologie.
EEG-Informatics 1977, 301-318
- 28) Fink, M.:
Cerebral electrometry - quantitative EEG applied to
human psychopharmacology.
In: CEAN-computerized EEG-analysis.
hsg. von G. Dolce, H. Künkel.
Fischer Verlag, Stuttgart 1975, 271-288
- 29) Fink, M.:
EEG-profiles and bioavailability measures of psycho-
active drugs.
In: Modern problems of pharmacopsychiatry, Vol. 8:
Psychotropic drugs and the human EEG.
hsg. von T.M. Itil.
Karger Verlag, Basel 1974, 76-98
- 30) Fink, M., T.M. Itil, D. Shapiro:
Die Anwendung von Digital-Computer-Methoden in der
Psychopharmakologie.
Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 16 (1966), 297-299

31) Fink, M.:

EEG and behavioral effects of psychopharmacologic agents.

In: Neuropsychopharmacology, Vol. 1.

hsg. von P.B. Bradley, P. Deniker, C. Radouco-Thomas.

Elsevier, Amsterdam 1959, 441-446

32) Floru, L.:

Die Anwendung β -blockierender Substanzen in der Psychiatrie und Neurologie.

Fortschr. Neurol. Psychiat. 2 (1977), 112,127

33) Friedl. W., F. Vogel:

Das Ruhe-EEG in Beziehung zum neurovegetativen Status und zur räumlichen Wahrnehmung bei normalen Jugendlichen und Erwachsenen.

EEG - EMG 10 (1979), 115-122

34) Friedl., W., F. Vogel:

Geschlechtsunterschiede im normalen Ruhe-EEG bei jungen Erwachsenen.

EEG - EMG 10 (1979), 70-79

35) Freedman, A.M.:

Psychopharmacology and Psychotherapy in the treatment of anxiety.

Pharmacopsychiat. 13 (1980), 277-289

36) Freedman, A.M.:

Betablocker in der Behandlung von Alkoholismus und Drogensucht.

In: Betablocker und Zentralnervensystem.

hsg. von P. Kielholz.

Huber Verlag, Bern 1978, 145-153

- 37) Frishman, W.:
Clinical Pharmacology of the new beta-adrenergic
blocking drugs.
American Heart Journal, Vol. 99, (1980), 665-670
- 38) Gosling, RH.:
Oxprenolol in der Behandlung von Angstzuständen.
In: Betablocker und Zentralnervensystem.
hsg. von P. Kielholz.
Huber Verlag, Bern 1978, 127-133
- 39) Granville-Grossmann, K.L.:
Propanolol anxiety and central nervous system.
Brit. J. Pharmacol. (1974), 361-363
- 40) Granville-Grossmann, K.L., P. Turner:
The effect of propanolol on anxiety.
Lancet I (1966), 788-790
- 41) Greenblatt, D.J., R. Shader:
On the psychopharmacology of betaadenergic blockade.
Curr. ther. Res. 14 (1972), 615-625
- 42) Grobecker, H., D. Hellenbrecht, D. Palm, K. Quiring:
Adrenalin und Noradrenalin: Sympathikomimetische und
sympatholytische Pharmaka. Pharmakotherapie der
Hypertonie, der Hypotonie und der chronischen Ob-
struktion der Atemwege.
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie,
Bibliograph. Inst. Mannheim 1977, 99-128
- 43) Grobecker, H.:
Thrombozyten und Erythrozyten als Membranmodelle zur
Prüfung der Aktivität antiarrhythmischer Pharmaka.
2. Arrhythmie-Symposium.
Schattauer Verlag, Wien 1975, 79-85

- 44) Hawkings, J.R.:
Erfahrungen mit Betablockern in der psychiatrischen Praxis.
In: Der therapeutische Zugang zur Psyche über das betaadrenerge System.
hsg. von P. Kielholz.
Huber Verlag, Bern 1977, 59-66
- 45) Heinze, J.J., H. Künkel:
The significance of personality traits in EEG evaluation of drug effects.
Pharmacopsychiat. 12 (1979), 155-164
- 46) Herrmann, W.M.:
Über die Aussagefähigkeit klinisch-pharmakologischer Modelle zur Prüfung von Psychopharmaka.
Wissenschaftlicher Vortrag im Rahmen des Habilitationsverfahrens.
Berlin, 21.05.81
- 47) Herrmann, W.M., St. Kubicki:
Beispiele für die Projektion von Substanzwirkungen typischer Psychopharmaka auf eine elektrophysiologische Meßebene.
EEG - EMG 12 (1981), 21-32
- 48) Herrmann, W.M., K. Fichte, St. Kubicki:
Definition von EEG-Frequenzbändern aufgrund strukturanalytischer Betrachtungen.
In: Faktorenanalyse und Variablenbildung aus dem Elektroenzephalogramm.
hsg. von Kubicki, St., W.M. Herrmann, G. Laudahn.
Fischer Verlag, Stuttgart 1980, 61-74

- 49) Herrmann, W.M.:
Abschlußdiskussion.
In: Faktorenanalyse und Variablenbildung aus dem
Elektroenzephalogramm.
hsg. von Kubicki, St., W.M. Herrmann, G. Laudahn.
Fischer Verlag, Stuttgart 1980, 140
- 50) Herrmann, W.M.:
Entwicklung und kritische Betrachtung eines objektiven
Verfahrens zur elektroenzephalographischen
Klassifizierung von Psychopharmaka.
Habilitationsschrift, Berlin 1980
- 51) Herrmann, W.M., K. Fichte, T.M. Itil, St. Kubicki:
Developement of a classification rule four clinical
therapeutic drug classes with EEG-power spectrum
variables of human volunteers.
Pharmakopsychiat. 12 (1979), 20-34
- 52) Herrmann, W.M., K. Fichte, St. Kubicki:
Mathematische Rationale für die klinischen EEG-
Frequenzbänder.
2. Stabilität der Faktorenstruktur bei zwei Länder-
stichproben und Meßwiederholungen unter Plazebo.
EEG - EMG 9 (1978), 200-205
- 53) Herrmann, W.M., R.J. Mc Donald:
A multidimensional test approach for the description
of the CNS activity of drugs in human pharmacology.
Pharmakopsychiat. 11 (1978), 247-265
- 54) Hinshelwood, R.D.:
Hallucinations and propranolol.
Brit. Med. J. 2 (1969), 445-448

- 55) Hohmann, G.W.:
The role of the psychologist in the spinal cord injury program.
Proceedings of the 17th spinal cord injury conference, New York under auspice of veterans administration D.C. (1969), 67
- 56) Itil, T.M.:
Quantitative pharmaco-electroencephalography.
Use of computerized cerebral biopotentials in psychotropic drug research.
In: Modern problems of pharmacopsychiatry, Vol. 8: Psychotropic drugs and the human EEG.
hsg. von T.M. Itil.
Karger Verlag, Basel 1974, 43-75
- 57) Itil, T.M.:
Digital computer period analyzed EEG in psychiatry and psychopharmacology.
In: Cean-computerized EEG-analysis.
hsg. von G. Dolce, H. Künkel.
Fischer Verlag, Stuttgart 1975, 289-308
- 58) Itil, T.M., D.M. Shapiro, W.M. Herrmann, W. Schulz, V. Morgan:
HZI systems for EEG parametrization and classification of psychotropic drugs.
Pharmakopsychiat. 12 (1979), 4-19
- 59) Janke, W., G. Debus:
Pharmakologische Untersuchungen an gesunden Probanden zur Prognose der therapeutischen Effizienz von Psychopharmaka.
Arzn.-Forsch. 25 Nr. 7 a (1975), 1185-1193

- 60) Jefferson, J.D.:
Beta-adrenergic blocking drugs in psychiatry.
Arch. Gen. Psychiatry 31 (1974), 681-691
- 61) Jung, R.:
Neurophysiologie und Psychiatrie.
In: Psychiatrie der Gegenwart Band I/2.
Springer Verlag, Berlin 1980, 755-1068
- 62) Kelly, D.:
Clinical review of betablockers in anxiety.
Pharmakopsychiat. 12 (1980), 259-266
- 63) Kelly, D.:
Betablocker in der Psychiatrie - eine klinische
Übersicht.
In: Der therapeutische Zugang zur Psyche über das
betaadrenerge System.
hsg. von P. Kielholz.
Huber Verlag, Bern 1977, 35-54
- 64) Kelsmeméti, V.:
The study of the microelectrophysiological effect
of new beta adrenergic receptor antagonist, Gyki
41094 on isolated heart preparation.
(Hungarian) Exper. Med. 27, 1975, 46-51
- 65) Kielholz, P.:
In: Betablocker und Zentralnervensystem.
hsg. von P. Kielholz.
Huber Verlag, Bern 1978, 9 u. 158
- 66) Koella, P.:
Die zentralen Wirkungen der Betablocker:
Wirkungsweise und Wirkungsmechanismen.

In: Der therapeutische Zugang zur Psyche über das
betaadrenerge System.

hsg. von P. Kielholz.

Huber Verlag, Bern 1977, 11-31

67) Koella, P.:

Die zentralen Wirkungen der Betablocker - Anatomische,
physiologische und pharmakologische Befunde.

In: Der therapeutische Zugang zur Psyche über das
betaadrenerge System.

hsg. von P. Kielholz.

Huber Verlag, Bern 1978, 20-34

68) Krishnan, G.:

Oxprenolol in the treatment of examination nerves.

Scot. Med. J. 20 1975, 288

69) Kroppe, P., A. Kohrs, H. Ott, W. Wagner, K. Fichte:

Evaluating Mepindolol in a test model of examination
anxiety in students.

Pharmacopsych. 15 (1982), 41-47

70) Kubicki, St.:

Abschlußdiskussion.

In: Faktorenanalyse und Variablenbildung aus dem
Elektroenzephalogramm.

hsg. von Kubicki, St., W.M. Herrmann, G. Laudahn.

Fischer Verlag, Stuttgart 1980, 136-147

71) Kubicki, St., W.M. Herrmann, K. Fichte, G. Freund:

Reflections on the topics:

EEG-Frequency bands and regulation of vigilance.

Pharmakopsychiat. 12 (1979), 237-245

- 72) Künkel, H.:
Elektroenzephalographie und Psychiatrie.
In: Psychiatrie der Gegenwart Band I/2.
Springer Verlag, Berlin 1980, 115-196
- 73) Künkel, H.:
Abschlußdiskussion.
In: Faktorenanalyse und Variablenbildung aus dem
Elektroenzephalogramm.
hsg. von Kubicki, St., W.M. Herrmann, G. Laudahn.
Fischer Verlag, Stuttgart 1980, 136-147
- 74) Künkel, H., A. Luba, P. Niethardt:
Topographic and psychosomatic aspects of spectral EEG-
analysis of drug effects.
In: Quantitative analytic studies in Epilepsy.
hsg. von Kellaway, P., J. Petersen.
Raven Press, New York 1976, 207-223
- 75) Kuschinsky, G., H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
Thieme Verlag, Stuttgart 1978
- 76) Lader, C.G., P.J. Tyrer:
Central and peripheral effects of propranolol and
sotalol in normal human subjects.
Brit. J. Pharmacol. 45 (1972), 557-560
- 77) Ladewig, D., P. Levin, M. Gastpar, P. Gerking, E. Roth:
Der Einsatz von Betablockern in der Behandlung des Ab-
stinenz-Syndroms.
In: Betablocker und das Zentralnervensystem.
hsg. von P. Kielholz.
Huber Verlag, Bern 1978, 154-162

78) Machleidt, W.:

Die Periodik zirkadianer und diurnaler Rhythmen im EEG.
EEG - EMG 11 (1980), 155-161

79) Matejcek, M.:

Pharmaco-encephalography: the value of quantified EEG
in psychopharmacology.

Pharmakopsychiat. 12 (1979), 126-136

79a) Matejcek, M.:

Vigilance and the EEG: Psychological, physiological and
pharmacological aspects.

In: Electroencephalography in drug research.

hsg. von W.M. Herrmann.

Fischer Verlag, Stuttgart 1982, 405-508

80) Matousek, M., I. Petersen:

Automatic measurement of the vigilance level and its
possible application in psychopharmacology.

Pharmakopsychiat. 12 (1979), 148-154

81) Mock, H., H. Künkel:

EEG-profile of mepindolol as compared to diazepam and
plazebo.

In: EEG in drug research.

hsg. von W.M. Herrmann.

Fischer Verlag, Stuttgart 1982, 511-525

82) Modestin, J.:

Betarezeptorenblocker in der Psychiatrie.

Fortschr. Neurol. Psychiatrie 44 (1976), 579-596

83) Neftel, K.:

Betablocker als Anxiolytikum.

Pharmakritik Nr. 15 (1980), 57-59

- 84) Orzack, M.H., R. Branconnier, G. Gardos:
CNS effects of propranolol in man.
Psychopharmacologia 29 (1973), 299-306
- 85) Petsche, H.:
Abschlußdiskussion.
In: Faktorenanalyse und Variablenbildung aus dem
Elektroenzephalogramm.
hsg. von Kubicki, St., W.M. Herrmann, G. Laudahn.
Fischer Verlag, Stuttgart 1980, 138
- 86) Ruser, J.:
Die Wirkung von Propranolol auf den Verlauf der
Hirnstromkurve.
Deutsch. Gesundheitsw. 31 (1976), 31-33
- 87) Saletu, B., J. Grünberger:
Evaluation of pharmacodynamic properties of psycho-
tropic drugs:
Quantitative EEG, psychometric and blood investi-
gations in normals and patients.
Pharmakopsychiat. 12 (1979), 45-58
- 88) Saletu, B.:
Classification of psychotropic drugs based on human
evoked potentials.
In: Mod. problems of pharmacopsychiatry, Vol. 8.
hsg. von T.M. Itil.
Karger Verlag, Basel 1974, 258-285
- 89) Saletu, B.:
Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf.
Bibliotheca Psychiatrica, No 155.
Karger Verlag, Basel 1976

- 90) Schachter, S.:
The interactions of cognitive and physiological determinations of emotional states.
In: Advances in experimental social psychology.
hsg. von L. Bekowitz.
Academic Press, New York 1964
- 91) Scharbach, H.:
Betablocker in der Psychiatrie.
In: Der therapeutische Zugang zur Psyche über das betaadrenerge System.
hsg. von P. Kielholz.
Huber Verlag, Bern 1977, 89-102
- 92) Schöpf, J.:
Ungewöhnliche Entzugssymptome nach Benzodiazepin -
Langzeitbehandlung.
Nervenarzt 51 (1981), 288-292
- 93) Siemens:
Mingograf EEG 21, Betriebsanleitung
- 94) Shopsin, B., J. Hirsch, S. Gershon:
Visual hallucinations and propranolol.
Beiol. Psychiatry 10 (1975), 105-107
- 95) Solti, F., E. Czako:
Electrophysiological characteristics of tobanum
a new beta receptor blocking agent.
International Journal of Clinical Pharmacology,
Therapy and Toxicology.
Vol. 18 No 5 (1980) 229-232
- 96) Straumanis, I.J., Ch. Shagass:
Electrophysiological effects of triiodothyronine and
propranolol.
Psychopharmacologia 46 (1976), 283-288

97) Suzman, M.M.:

An evaluation of the effects of propranolol on the
Symtoms of electrocardiographic changes in patients
with anxiety and the hyperventilation syndrome.
Ann. intern. Med. 68 (1968), 1194

98) Teny, I., M. Nemeth, T. Javor, J. Nemes, L. Bodis,
J. Borvendeg, J. Eggenhofer:

The effect of Gyki 41099 on plasma renin activity and
blood pressure of essential hypertension patients.
Current Therapeutic Research Vl. 21, Nr. 6
(1977), 823-829

99) Dr. Thiemann GmbH - Abt. Klinische Pharmakologie:
Ergebnisse bisher unveröffentlichter Studien.

100) Thompson, M.K.:

Oxprenolol in der Behandlung des Tremor senilis.
In: Betablocker und das Zentralnervensystem.
hsg. von P. Kielholz.
Huber Verlag, Bern 1978, 223-226

101) Török, E., M. Istvanffy, M. Halmagyi, M. Wagner,
M. Csukas:

Clinical-pharmacological evaluation of a new beta-
blocker, Gyki 41099 (tobanum).
International Journal of Clinical Pharmacology,
Therapy and Toxicology, Vo. 18, No 5, (1980), 200-207

102) Tyrer, P.:

Propranolol in alcohol addiction.
Lancet 1972/II, 707

103) Tyrer, P., D. Rutherford:

Benzodiazepine with prawal symptoms and propranolol.
Lancet March 7 (1981), 520-522

- 104) Tyrer, P.J., M.H. Lader:
Physiological response to propranolol and diazepam
in chronic anxiety.
Dr. J. clin. Pharm. 1 (1974), 387-390
- 105) Tyrer, P.J., M.H. Lader:
Effects of beta adrenergic blockade with sotalol in
chronic anxiety.
Clin. Pharmacol. Ther. 19 (1973), 418-426
- 106) Wagner, W., H. Ott, W.M. Herrmann, R.J. Mc Donald,
B. Berzewski:
Multidimensional concept for measuring CNS - effects
of beta adrenoceptor blocking agents in human pharmaco-
logy.
Int. J. of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicolo-
gy, Vol 19, No. 1, (1981), 23-33
- 107) Wehrli, D.:
EEG-Quantifizierung in der Arzneimittelforschung.
EEG-Labor Nr. 4 (1980), 24-30
- 108) Wellhöner, H.H.:
Allgemeine und systematische Pharmakologie und
Toxikologie.
Springer Verlag, Berlin 1976
- 109) Wheatley, D.:
Comparative effects of propranolol and chlordiazepoxide
in anxiety states.
Brit. J. Psychiat. 115 (1969), 1411

A N L A G E N

ERSTE STUDIE

*** 02-T6 ***			R5		GYK= CLORANOLOL									
			MINIMUM	1.QUART	MEDIAN	3.QUART	MAXIMUM	ANZAHL	MITTELN	STDAW	KONF92	KONF95Z		
DELTA	PLACEBO	PRAE	3.75	8.660	11.950	19.750	37.40	15	15.331	9.532	7.583	5.465		
		1H POST	4.16	9.210	10.060	16.395	26.22	15	12.967	5.907	4.700	3.387		
		3H POST	4.70	9.150	10.670	13.905	33.37	15	13.245	7.390	5.879	4.237		
	10MEDIA	PRAE	7.41	9.695	11.050	16.025	43.79	15	14.611	8.076	7.061	5.089		
		1H POST	6.92	7.490	10.965	16.690	27.16	14	12.874	5.903	4.931	3.539		
		3H POST	8.74	8.610	9.345	12.370	35.90	14	11.771	8.626	5.535	3.972		
	2HGGYK	PRAE	4.61	9.100	12.890	19.535	21.37	13	13.656	5.295	4.668	3.334		
		1H POST	6.68	9.090	12.010	17.450	23.49	14	13.345	5.473	4.572	3.281		
		3H POST	4.85	10.315	14.920	18.160	28.56	13	14.954	6.181	5.449	3.892		
	5HGGYK	PRAE	5.56	7.930	12.590	18.665	40.44	15	16.588	11.431	9.094	6.554		
		1H POST	6.90	9.790	11.990	18.125	45.90	15	15.452	9.910	7.884	5.682		
		3H POST	5.76	9.040	11.960	21.545	48.05	15	16.181	10.489	8.345	6.014		
	10HGGYK	PRAE	6.16	10.230	11.360	13.425	39.63	15	14.131	8.284	6.591	4.750		
		1H POST	6.21	8.845	11.370	13.990	23.72	15	12.679	5.249	4.175	3.009		
		3H POST	6.59	9.640	12.390	19.095	25.23	15	14.197	5.629	4.476	3.227		
THETA	PLACEBO	PRAE	3.45	5.360	6.140	8.265	13.54	15	7.234	2.771	2.205	1.589		
		1H POST	3.92	4.890	6.150	6.855	10.68	15	6.279	1.926	1.533	1.104		
		3H POST	3.71	4.390	5.240	6.180	12.00	15	6.483	2.772	2.206	1.589		
	10MEDIA	PRAE	3.74	5.835	6.720	8.270	9.77	15	6.779	1.957	1.557	1.122		
		1H POST	3.15	4.900	5.600	6.560	9.88	14	6.002	1.843	1.539	1.105		
		3H POST	3.84	4.370	5.890	6.420	12.92	14	6.231	2.298	1.920	1.378		
	2HGGYK	PRAE	4.53	5.155	7.760	8.600	11.66	13	7.552	2.223	1.959	1.399		
		1H POST	3.23	5.640	7.500	8.950	13.24	14	7.433	2.590	2.164	1.553		
		3H POST	4.58	5.095	8.270	11.090	13.13	13	8.182	2.929	2.582	1.844		
	5HGGYK	PRAE	4.05	6.065	6.740	8.345	10.61	15	7.110	1.871	1.488	1.073		
		1H POST	4.22	5.975	7.580	9.090	10.47	15	7.538	1.998	1.589	1.145		
		3H POST	4.27	5.710	7.800	8.705	9.62	15	7.192	1.776	1.413	1.018		
	10HGGYK	PRAE	3.03	4.460	6.550	8.115	15.26	15	6.991	3.301	2.626	1.893		
		1H POST	3.38	5.205	6.860	8.185	10.00	15	6.707	2.096	1.667	1.202		
		3H POST	3.20	5.480	6.640	7.745	9.16	15	6.505	1.585	1.261	0.909		
ALFA1	PLACEBO	PRAE	6.81	20.545	43.970	58.390	79.77	15	40.455	22.178	17.644	12.715		
		1H POST	8.57	21.270	39.160	61.580	74.15	15	40.813	21.897	17.420	12.554		
		3H POST	7.12	22.565	41.770	56.270	72.29	15	38.302	20.579	16.372	11.798		
	10MEDIA	PRAE	6.72	14.775	35.680	55.810	74.70	15	36.772	21.879	17.406	12.543		
		1H POST	6.75	13.070	36.570	54.120	77.00	14	36.249	22.063	18.431	13.228		
		3H POST	5.50	14.030	38.505	58.060	71.51	14	36.896	22.403	18.715	13.432		
	2HGGYK	PRAE	9.11	24.735	44.540	62.765	78.07	13	44.884	21.958	19.359	13.826		
		1H POST	7.21	16.970	40.465	56.020	70.51	14	39.410	21.501	17.961	12.890		
		3H POST	8.21	22.625	34.500	50.680	76.48	13	37.696	19.455	17.152	12.250		
	5HGGYK	PRAE	7.95	21.480	39.140	68.365	78.46	15	43.094	23.851	18.975	13.674		
		1H POST	6.69	23.425	44.540	63.505	75.61	15	42.935	22.237	17.691	12.749		
		3H POST	8.31	16.410	43.740	56.750	77.56	15	39.589	23.595	18.771	13.527		
	10HGGYK	PRAE	9.60	13.800	38.790	54.220	70.44	15	36.167	21.288	16.936	12.205		
		1H POST	8.34	12.945	37.520	61.715	72.25	15	40.002	23.257	18.502	13.333		
		3H POST	8.46	11.470	36.600	59.115	76.58	15	37.539	23.324	18.556	13.372		

Tabelle 1

*** 02-16 ***		RS		GYK= CLORANCIOL													
		MINIMUM 1. QUART		MEDIAN		3. QUART MAXIMUM		ANZAHL MITTELW		STDAW KONF 99%		KONF 95%					
ALFA21	PLACEBO	PRAE	3.37	11.290	17.850	30.885	53.67	15	22.257	14.996	11.930	8.5971					
		1H POST	4.05	15.115	18.590	43.055	54.58	15	26.671	16.393	13.041	9.3981					
		3H POST	3.94	15.825	25.080	40.740	55.79	15	27.604	15.921	12.666	9.1281					
	10MG DIA	PRAE	2.68	12.200	30.330	37.935	57.57	15	26.973	17.403	13.845	9.9781					
		1H POST	2.58	12.420	23.000	38.580	54.71	14	25.152	15.770	13.174	9.4541					
		3H POST	2.89	12.070	24.505	39.340	55.02	14	26.054	15.847	13.238	9.5011					
	2HMGYK	PRAE	3.53	6.595	13.290	43.615	54.58	13	21.920	18.670	16.460	11.7561					
		1H POST	3.44	11.970	18.495	42.040	63.70	14	26.919	19.553	16.334	11.7231					
		3H POST	2.47	13.425	20.820	41.825	60.99	13	26.679	17.506	15.429	11.0191					
	5HMGYK	PRAE	2.93	7.380	18.560	28.420	49.86	15	20.149	14.462	11.505	8.2911					
		1H POST	4.78	9.345	19.490	28.180	51.15	15	21.115	13.979	11.121	8.0141					
		3H POST	2.46	9.775	20.120	31.840	51.88	15	22.959	15.371	12.229	8.8131					
	10HMGYK	PRAE	6.78	10.855	22.110	38.640	60.44	15	26.686	19.704	15.676	11.2971					
		1H POST	4.83	12.155	20.770	40.265	61.21	15	26.247	19.441	15.467	11.1461					
		3H POST	3.54	14.665	23.960	35.065	61.52	15	27.308	18.357	14.604	10.5241					
BETA1	PLACEBO	PRAE	3.03	4.045	5.730	8.460	14.16	15	6.901	3.807	3.029	2.1821					
		1H POST	4.82	6.810	6.180	10.265	17.59	15	7.548	4.493	3.574	2.5761					
		3H POST	3.38	4.140	5.660	10.800	20.79	15	7.921	4.928	3.921	2.8251					
	10MG DIA	PRAE	2.96	4.075	5.840	9.895	17.48	15	7.438	4.177	3.323	2.3951					
		1H POST	3.46	5.910	7.460	15.460	25.11	14	10.714	6.622	5.532	3.9701					
		3H POST	3.50	5.460	8.630	14.250	23.00	14	10.026	5.953	4.973	3.5691					
	2HMGYK	PRAE	2.46	4.105	5.190	8.355	13.79	13	6.522	3.356	2.959	2.1131					
		1H POST	3.37	4.100	6.570	8.790	20.44	14	7.571	4.425	3.696	2.6531					
		3H POST	2.88	4.635	5.560	9.570	15.15	13	7.126	3.311	2.919	2.0851					
	5HMGYK	PRAE	2.31	3.575	5.210	8.575	14.67	15	6.579	3.993	3.177	2.2891					
		1H POST	1.81	3.800	5.740	9.735	14.59	15	7.039	4.208	3.348	2.4121					
		3H POST	1.93	4.080	5.840	9.310	19.18	15	7.491	4.736	3.768	2.7151					
	10HMGYK	PRAE	2.53	4.695	6.130	8.355	12.43	15	6.744	2.843	2.262	1.6301					
		1H POST	2.58	4.415	5.910	9.115	19.58	15	7.581	4.493	3.575	2.5761					
		3H POST	2.50	4.555	6.490	9.155	25.00	15	7.837	5.386	4.285	3.0881					
BETA2	PLACEBO	PRAE	1.29	1.985	2.450	3.475	6.08	15	2.901	1.356	1.079	0.7771					
		1H POST	1.24	1.870	2.170	2.860	5.31	15	2.660	1.290	1.026	0.7401					
		3H POST	1.36	1.960	2.300	4.100	6.04	15	2.932	1.326	1.055	0.7601					
	10MG DIA	PRAE	1.22	1.995	2.150	3.565	6.88	15	3.027	1.700	1.352	0.9741					
		1H POST	1.25	2.150	3.770	5.370	10.96	14	4.126	2.485	2.076	1.4901					
		3H POST	1.28	2.350	3.080	6.220	9.53	14	4.080	2.313	1.933	1.3871					
	2HMGYK	PRAE	1.56	1.770	2.110	2.740	5.53	13	2.458	1.033	0.911	0.6511					
		1H POST	1.54	1.780	2.210	2.590	4.54	14	2.122	0.793	0.654	0.4701					
		3H POST	1.11	1.805	2.130	2.860	4.08	13	2.359	0.798	0.704	0.5031					
	5HMGYK	PRAE	1.57	1.990	2.470	3.545	5.61	15	2.959	1.300	1.034	0.7451					
		1H POST	1.45	1.880	2.130	3.545	7.91	15	2.975	1.787	1.422	1.0251					
		3H POST	1.35	1.980	2.470	3.840	7.48	15	3.064	1.622	1.290	0.9301					
	10HMGYK	PRAE	1.38	1.860	3.200	3.930	7.90	15	3.425	1.884	1.499	1.0801					
		1H POST	1.29	1.845	3.050	4.515	6.97	15	3.325	1.622	1.291	0.9301					
		3H POST	1.30	1.760	2.520	4.140	6.37	15	3.187	1.674	1.331	0.9601					

Tabelle 2

888 02-16 888			RS		GYK= CLORANOLOL									
			MINIMUM	1. QUART	MEDIAN	3. QUART	MAXIMUM	ANZAHL	MITTELM	STDAHW	KONF 99%	KONF 95%		
BETA3	PLACEBO	PRAE	1.070	2.020	3.280	4.320	24.710	15	4.920	5.818	4.628	3.335		
		1H POST	1.350	2.075	2.410	3.860	7.190	15	3.062	1.581	1.258	0.997		
		3H POST	1.350	2.140	3.580	4.105	9.560	15	3.512	1.972	1.569	1.131		
	10MG DIA	PRAE	0.970	2.210	3.120	5.090	13.900	15	4.403	3.630	2.888	2.081		
		1H POST	0.960	2.690	3.680	5.330	14.430	14	4.886	3.483	2.909	2.088		
		3H POST	1.030	2.520	3.530	4.700	13.660	14	4.942	3.884	3.245	2.329		
	2MG GYK	PRAE	0.870	1.820	3.190	3.990	5.740	13	3.007	1.295	1.142	0.815		
		1H POST	0.920	1.740	2.670	4.030	5.920	14	3.002	1.391	1.162	0.834		
		3H POST	0.730	1.765	2.650	4.020	6.670	13	3.026	1.529	1.348	0.963		
	5MG GYK	PRAE	1.060	1.825	2.740	4.690	7.710	15	3.499	2.135	1.699	1.224		
		1H POST	0.870	1.665	2.910	4.010	5.340	15	2.946	1.489	1.185	0.854		
		3H POST	1.000	1.955	3.150	3.910	11.580	15	3.525	2.531	2.014	1.451		
DOHFREQ	PLACEBO	PRAE	1.030	2.650	3.010	4.960	32.180	15	5.050	7.424	5.906	4.256		
		1H POST	0.940	2.205	3.940	4.295	7.690	15	3.459	1.782	1.418	1.022		
		3H POST	0.960	2.555	2.780	4.025	8.610	15	3.429	1.951	1.552	1.119		
	10MG DIA	PRAE	9.500	10.125	10.500	11.250	12.250	15	10.583	0.756	0.602	0.434		
		1H POST	9.500	9.875	10.250	11.125	12.000	15	10.483	0.782	0.622	0.449		
		3H POST	9.500	10.125	10.500	11.000	12.000	15	10.556	0.726	0.577	0.416		
	10MG DIA	PRAE	9.250	10.000	10.500	11.000	12.000	15	10.550	0.759	0.604	0.435		
		1H POST	9.250	10.000	10.500	11.000	12.000	14	10.518	0.788	0.658	0.472		
		3H POST	9.250	10.250	10.500	11.250	12.250	14	10.589	0.843	0.704	0.505		
	2MG GYK	PRAE	9.000	9.500	10.250	10.875	12.000	13	10.231	0.817	0.721	0.515		
		1H POST	9.000	10.000	10.375	11.250	11.750	14	10.482	0.863	0.721	0.518		
		3H POST	9.250	9.875	10.500	11.125	11.750	13	10.500	0.784	0.692	0.494		
ABSPON	PLACEBO	PRAE	9.500	9.875	10.250	10.750	11.750	15	10.417	0.711	0.566	0.408		
		1H POST	9.500	10.000	10.250	10.875	12.000	15	10.483	0.750	0.597	0.430		
		3H POST	9.250	10.000	10.250	11.125	12.000	15	10.500	0.796	0.633	0.456		
	10MG GYK	PRAE	9.250	10.000	10.250	10.750	11.750	15	10.417	0.669	0.532	0.383		
		1H POST	9.500	10.000	10.250	11.125	12.250	15	10.550	0.770	0.613	0.442		
		3H POST	9.500	10.000	10.500	11.250	12.000	15	10.633	0.816	0.649	0.468		
	PLACEBO	PRAE	3.175	4.950	11.370	21.158	66.573	15	16.822	16.351	13.008	9.374		
		1H POST	4.519	10.001	13.909	19.529	85.796	15	19.426	19.908	15.838	11.413		
		3H POST	3.323	7.496	13.646	20.807	77.011	15	17.992	18.189	14.470	10.428		
	10MG DIA	PRAE	1.871	8.383	13.729	20.483	39.496	15	15.128	9.725	7.737	5.575		
		1H POST	1.099	6.533	11.497	21.887	40.124	14	14.836	10.522	8.790	6.308		
		3H POST	0.788	8.303	11.711	27.564	29.072	14	14.997	9.317	7.783	5.586		
	2MG GYK	PRAE	6.441	9.981	12.466	23.729	74.869	13	19.899	17.339	15.287	10.918		
		1H POST	7.283	8.001	10.409	30.036	87.928	14	22.092	23.083	19.263	13.839		
		3H POST	6.400	7.150	10.905	33.374	90.704	13	22.480	24.236	21.367	15.260		
	5MG GYK	PRAE	1.421	9.747	13.362	16.703	45.833	15	15.258	10.939	8.703	6.271		
		1H POST	1.787	11.321	13.884	16.656	53.557	15	16.334	12.331	9.810	7.067		
		3H POST	1.508	9.951	13.613	18.701	59.645	15	16.911	13.595	10.816	7.794		
	10MG GYK	PRAE	2.956	4.848	9.241	16.818	78.166	15	15.708	18.205	14.483	10.437		
		1H POST	3.144	3.833	10.807	20.827	86.291	15	17.013	20.535	16.337	11.773		
		3H POST	2.138	4.177	8.865	20.183	80.685	15	15.932	19.136	15.224	10.971		

Tabelle 3

*** 02-76 ***			RT		GYK= CLORANOLOL									
			MINIMUM 1. QUART		MEDIAN 3. QUART		MAXIMUM		ANZAHL MITTELW		STDABW		KONF 99% KONF 95%	
DELTA	PLACEBO	PRAE	3.87	9.840	12.750	18.810	32.05	15	14.685	7.697	6.123	4.413		
		1H POST	3.94	8.440	11.470	17.960	48.21	15	15.193	10.971	8.728	6.290		
		3H POST	3.47	8.125	11.420	17.175	27.83	15	13.513	6.662	5.300	3.820		
	10MG DIA	PRAE	6.88	8.020	12.210	17.625	33.34	15	14.255	7.594	6.041	4.353		
		1H POST	5.06	8.645	12.610	20.895	34.78	15	15.535	9.030	7.184	5.177		
		3H POST	6.60	9.140	13.860	17.885	42.16	15	16.348	10.027	7.977	4.353		
	2MG GYK	PRAE	4.96	9.040	13.010	20.150	25.98	12	14.354	6.678	6.252	4.439		
		1H POST	7.22	9.780	10.890	16.880	28.82	14	12.666	4.760	3.976	2.854		
		3H POST	5.59	9.350	14.365	21.480	28.82	14	15.441	6.966	5.819	4.176		
	5MG GYK	PRAE	6.16	7.630	13.850	22.710	37.05	15	17.241	10.654	8.476	6.109		
		1H POST	6.74	8.375	11.910	20.475	47.53	15	17.208	12.576	10.005	7.210		
		3H POST	6.97	8.640	12.200	19.700	48.35	15	16.317	11.007	8.756	6.310		
	10MG GYK	PRAE	6.40	9.035	11.710	14.805	28.04	15	13.305	6.067	4.827	3.478		
		1H POST	5.29	9.245	15.510	18.555	29.68	15	15.296	7.374	5.867	4.228		
		3H POST	8.22	10.165	14.960	20.410	46.37	15	16.903	9.473	7.537	5.431		
THETA	PLACEBO	PRAE	4.08	4.675	6.590	7.795	10.79	15	6.594	2.101	1.672	1.205		
		1H POST	4.24	5.155	5.450	7.510	9.69	15	6.290	1.728	1.375	0.991		
		3H POST	3.73	4.575	5.610	6.935	9.89	15	6.067	1.890	1.503	1.083		
	10MG DIA	PRAE	3.54	5.460	6.840	7.600	8.74	15	6.569	1.586	1.262	0.910		
		1H POST	3.69	4.205	5.450	6.650	9.44	15	5.555	1.563	1.244	0.896		
		3H POST	3.46	4.805	6.170	6.900	8.03	15	5.882	1.334	1.061	0.765		
	2MG GYK	PRAE	4.54	5.155	7.450	7.985	8.53	12	6.798	1.426	1.335	0.948		
		1H POST	3.94	4.430	6.835	7.880	9.19	14	6.629	1.759	1.469	1.054		
		3H POST	3.65	6.840	7.280	7.940	11.23	14	7.243	2.091	1.747	1.254		
	5MG GYK	PRAE	4.25	6.010	6.800	8.050	11.04	15	6.972	1.874	1.491	1.075		
		1H POST	3.91	6.015	6.730	7.610	10.04	15	6.735	1.679	1.336	0.963		
		3H POST	3.87	6.310	6.850	7.935	10.59	15	6.951	1.760	1.400	1.009		
	10MG GYK	PRAE	3.03	4.650	5.580	7.265	13.79	15	6.405	2.831	2.252	1.623		
		1H POST	3.37	5.360	6.480	8.000	11.60	15	6.894	2.021	1.608	1.158		
		3H POST	3.63	5.890	6.970	7.265	10.69	15	6.729	1.569	1.248	0.900		
ALFA1	PLACEBO	PRAE	8.44	20.300	32.110	60.725	78.57	15	39.066	22.917	18.232	13.139		
		1H POST	7.11	18.165	32.560	58.275	76.41	15	37.507	22.943	17.894	12.895		
		3H POST	7.76	18.190	36.140	54.215	69.28	15	36.348	20.988	16.697	12.032		
	10MG DIA	PRAE	5.03	18.055	34.460	55.360	76.28	15	38.006	22.806	18.144	13.075		
		1H POST	7.03	13.775	29.660	45.585	75.86	15	33.575	23.165	18.429	13.281		
		3H POST	5.58	13.125	30.190	49.690	73.41	15	33.468	23.669	18.830	13.570		
	2MG GYK	PRAE	7.62	22.995	37.875	58.600	77.53	12	40.970	22.546	21.109	14.987		
		1H POST	8.18	14.900	43.095	55.120	75.06	14	39.687	22.172	18.522	13.283		
		3H POST	6.60	16.270	33.990	50.170	74.58	14	36.649	20.741	17.327	12.435		
	5MG GYK	PRAE	8.46	20.755	40.050	63.950	76.20	15	42.125	23.047	18.335	13.213		
		1H POST	6.50	17.655	38.750	55.895	74.22	15	39.722	22.382	17.806	12.832		
		3H POST	9.68	17.615	38.870	55.045	73.65	15	38.655	22.170	17.637	12.710		
	10MG GYK	PRAE	9.17	18.545	36.150	57.270	71.17	15	38.614	21.548	17.143	12.354		
		1H POST	6.40	15.815	33.740	56.005	72.31	15	36.261	21.811	17.352	12.504		
		3H POST	2.98	11.100	34.010	49.425	70.39	15	34.091	22.232	17.687	12.746		

Tabelle 4

888 02-T6 888			RT		GYK= CLORANOLOL																	
			MINIMUM		1. QUART		MEDIAN		3. QUART		MAXIMUM		ANZAHL		MITTELM		STDAHL		KONF 99%		KONF 95%	
ALFA2	PLACEBO	PRAE	3.33	11.215	23.870	38.395	53.72	15	25.997	16.392	13.041	9.398	15	25.997	16.392	13.041	9.398	15	25.997	16.392	13.041	9.398
		1H POST	3.14	16.045	24.370	38.205	58.09	15	27.897	15.648	12.449	8.971										
		3H POST	3.83	17.895	30.350	36.460	56.42	15	29.678	14.238	11.327	8.163										
	10MG DIA	PRAE	3.44	11.050	28.400	35.640	52.49	15	25.394	14.505	11.540	8.316	15	25.394	14.505	11.540	8.316	15	25.394	14.505	11.540	8.316
		1H POST	4.21	11.860	28.870	38.655	54.12	15	28.544	12.249	13.723	9.889										
		3H POST	4.16	12.855	28.240	34.720	49.54	15	26.014	13.521	10.757	7.752										
	2MG GYK	PRAE	4.32	13.455	19.645	38.190	54.54	12	24.605	16.512	15.459	10.976	12	24.605	16.512	15.459	10.976	12	24.605	16.512	15.459	10.976
		1H POST	3.58	14.890	22.505	42.070	62.25	14	27.540	12.682	14.771	10.601										
		3H POST	3.43	16.710	22.785	38.980	62.20	14	27.859	15.999	13.365	9.592										
	5MG GYK	PRAE	2.99	10.305	20.580	27.935	51.05	15	20.316	12.332	9.810	7.070	15	20.316	12.332	9.810	7.070	15	20.316	12.332	9.810	7.070
		1H POST	3.02	10.200	23.520	33.705	51.80	15	23.540	13.737	10.929	7.876										
		3H POST	3.30	10.630	25.450	35.140	53.58	15	24.535	14.169	11.272	8.123										
	10MG GYK	PRAE	6.13	12.790	24.570	37.785	59.91	15	27.633	17.341	13.795	9.942	15	27.633	17.341	13.795	9.942	15	27.633	17.341	13.795	9.942
		1H POST	8.23	13.445	23.680	33.740	59.71	15	28.877	15.467	12.305	8.668										
		3H POST	2.91	12.370	22.930	33.765	56.16	15	25.769	16.061	12.794	9.220										
BETA1	PLACEBO	PRAE	3.04	3.940	5.760	9.545	15.70	15	7.003	3.865	3.075	2.216	15	7.003	3.865	3.075	2.216	15	7.003	3.865	3.075	2.216
		1H POST	3.44	4.060	6.860	9.300	16.73	15	7.217	3.966	3.155	2.274										
		3H POST	3.24	4.255	6.010	10.005	22.16	15	8.125	5.535	4.404	3.173										
	10MG DIA	PRAE	3.15	4.040	6.700	10.225	16.17	15	7.685	4.400	3.500	2.522	15	7.685	4.400	3.500	2.522	15	7.685	4.400	3.500	2.522
		1H POST	2.28	4.725	8.980	11.940	20.68	15	8.930	5.007	3.983	2.871										
		3H POST	1.77	4.990	9.120	13.210	21.72	15	9.309	5.019	4.629	3.356										
	2MG GYK	PRAE	2.84	3.890	5.565	9.695	15.47	12	6.939	3.754	3.515	2.496	12	6.939	3.754	3.515	2.496	12	6.939	3.754	3.515	2.496
		1H POST	3.06	4.150	5.585	8.160	21.19	14	7.684	5.505	4.599	3.301										
		3H POST	3.03	4.400	5.620	10.320	16.62	14	7.421	4.136	3.455	2.480										
	5MG GYK	PRAE	2.74	3.520	5.870	8.605	16.73	15	6.961	4.520	3.596	2.591	15	6.961	4.520	3.596	2.591	15	6.961	4.520	3.596	2.591
		1H POST	1.99	3.605	5.600	8.860	15.73	15	6.731	4.036	3.211	2.314										
		3H POST	2.15	3.655	5.830	9.155	17.34	15	7.243	4.683	3.725	2.685										
	10MG GYK	PRAE	2.54	4.155	5.570	9.155	13.11	15	6.952	3.063	2.389	1.722	15	6.952	3.063	2.389	1.722	15	6.952	3.063	2.389	1.722
		1H POST	2.84	4.675	5.780	9.585	17.49	15	7.629	4.161	3.310	2.385										
		3H POST	2.91	4.490	6.810	11.230	21.80	15	8.149	4.810	3.833	2.762										
BETA2	PLACEBO	PRAE	1.42	1.970	2.160	3.145	5.44	15	2.727	1.162	0.925	0.666	15	2.727	1.162	0.925	0.666	15	2.727	1.162	0.925	0.666
		1H POST	1.32	1.880	2.190	2.830	5.01	15	2.401	1.079	0.859	0.619										
		3H POST	1.45	1.810	2.350	3.290	5.84	15	2.816	1.252	0.996	0.718										
	10MG DIA	PRAE	1.71	1.845	2.460	3.485	7.44	15	3.181	1.778	1.414	1.019	15	3.181	1.778	1.414	1.019	15	3.181	1.778	1.414	1.019
		1H POST	1.14	2.005	3.590	4.225	8.37	15	3.584	2.039	1.622	1.169										
		3H POST	0.98	2.355	2.890	5.820	8.26	15	3.988	2.359	1.877	1.353										
	2MG GYK	PRAE	1.44	1.805	2.225	2.775	6.01	12	2.677	1.378	1.290	0.916	12	2.677	1.378	1.290	0.916	12	2.677	1.378	1.290	0.916
		1H POST	1.72	1.860	2.270	2.980	4.78	14	2.404	0.713	0.595	0.427										
		3H POST	1.68	1.870	2.180	2.640	3.62	14	2.356	0.684	0.555	0.398										
	5MG GYK	PRAE	1.80	2.100	2.370	3.705	5.88	15	3.035	1.342	1.048	0.770	15	3.035	1.342	1.048	0.770	15	3.035	1.342	1.048	0.770
		1H POST	1.69	1.985	2.250	3.045	6.54	15	2.781	1.281	1.019	0.735										
		3H POST	1.71	2.000	2.250	3.405	6.59	15	2.837	1.289	1.026	0.739										
	10MG GYK	PRAE	1.47	1.875	2.900	4.075	7.79	15	3.220	1.653	1.315	0.948	15	3.220	1.653	1.315	0.948	15	3.220	1.653	1.315	0.948
		1H POST	1.31	1.855	2.950	4.980	6.26	15	3.213	1.479	1.176	0.847										
		3H POST	1.24	2.010	2.940	4.780	19.07	15	4.204	4.181	3.326	2.397										

Tabelle 5

888 02-16 888		RT		GYK= CLORANOLOL									
		MINIMUM 1. QUART		MEDIAN 3. QUART		MAXIMUM		ANZAHL MITTELU		STABW KONF 99% KONF 95%			
NETAJ	PLACEBO	PRAE	1.190	2.120	3.750	4.785	8.980	15	3.929	2.276	1.811	1.305	
		1H POST	1.300	2.015	3.240	4.345	7.590	15	3.295	1.642	1.306	0.941	
		3H POST	1.380	2.080	3.060	3.760	8.250	15	3.454	1.901	1.513	1.090	
	10MG DIA	PRAE	1.050	2.655	3.180	4.475	16.470	15	4.911	4.370	3.478	2.505	
		1H POST	1.090	2.395	3.500	4.910	11.570	15	4.254	2.849	2.282	1.645	
		3H POST	1.180	2.555	4.130	5.675	12.750	15	4.991	3.710	2.951	2.127	
	2MG GYK	PRAE	1.110	1.730	2.740	4.110	12.620	12	3.657	3.044	2.850	2.024	
		1H POST	1.170	1.640	3.030	4.050	7.440	14	3.310	1.835	1.533	1.100	
		3H POST	1.160	1.860	3.060	3.910	5.000	14	3.042	1.198	0.999	0.717	
	5MG GYK	PRAE	1.210	2.115	2.930	4.105	7.920	15	3.353	1.780	1.414	1.020	
		1H POST	1.290	2.205	2.780	4.655	5.840	15	3.287	1.495	1.190	0.857	
		3H POST	1.250	1.865	3.400	4.215	8.240	15	3.465	2.027	1.612	1.162	
	10MG GYK	PRAE	1.280	2.275	2.630	4.700	16.140	15	4.269	3.675	2.923	2.107	
		1H POST	1.250	2.470	2.230	5.040	10.850	15	3.831	3.340	2.421	1.842	
		3H POST	1.220	2.570	3.270	3.880	10.810	15	3.155	2.974	2.589	1.990	
DOMFRED	PLACEBO	PRAE	9.250	10.000	10.500	11.375	12.000	15	10.600	0.774	0.615	0.443	
		1H POST	9.500	10.125	10.500	11.375	12.250	15	10.717	0.763	0.607	0.437	
		3H POST	9.500	10.250	10.500	11.250	12.000	15	10.667	0.681	0.542	0.390	
	10MG DIA	PRAE	9.750	9.875	10.500	11.125	12.000	15	10.650	0.779	0.620	0.447	
		1H POST	9.500	10.250	10.750	11.250	11.750	15	10.650	0.706	0.562	0.405	
		3H POST	9.500	10.125	10.750	11.125	12.000	15	10.667	0.734	0.584	0.421	
	2MG GYK	PRAE	9.500	9.750	10.250	11.125	12.000	12	10.479	0.826	0.773	0.549	
		1H POST	9.500	10.000	10.500	11.500	11.750	14	10.625	0.772	0.645	0.463	
		3H POST	9.500	10.000	10.625	11.250	12.000	14	10.643	0.730	0.610	0.438	
	5MG GYK	PRAE	9.750	10.000	10.500	10.875	12.250	15	10.583	0.778	0.619	0.446	
		1H POST	9.500	10.125	10.500	11.000	11.750	15	10.583	0.675	0.537	0.387	
		3H POST	9.500	10.125	10.500	11.125	11.750	15	10.650	0.700	0.557	0.401	
	10MG GYK	PRAE	9.750	10.125	10.500	11.000	11.750	15	10.600	0.631	0.502	0.362	
		1H POST	10.000	10.000	10.500	11.250	12.000	15	10.683	0.716	0.569	0.410	
		3H POST	9.750	10.250	10.500	11.625	12.500	15	10.817	0.819	0.651	0.469	
ABSPOW	PLACEBO	PRAE	3.276	5.103	8.427	18.391	57.236	15	15.205	14.308	11.383	8.203	
		1H POST	3.241	8.716	12.408	19.378	68.651	15	17.482	16.397	13.045	9.401	
		3H POST	3.726	8.022	11.526	21.504	61.629	15	16.482	15.239	12.123	8.737	
	10MG DIA	PRAE	1.191	7.027	14.024	24.745	29.319	15	15.240	9.534	7.585	5.466	
		1H POST	0.974	8.363	13.934	21.839	35.000	15	15.178	9.347	7.436	5.359	
		3H POST	0.797	6.113	15.192	17.964	37.975	15	14.321	9.587	7.627	5.496	
	2MG GYK	PRAE	7.017	9.876	13.807	20.344	82.710	12	19.956	19.775	18.514	13.145	
		1H POST	5.037	8.906	13.942	29.572	73.033	14	19.860	17.827	14.892	10.688	
		3H POST	2.836	7.463	10.835	25.588	59.440	14	17.553	14.993	12.525	8.989	
	5MG GYK	PRAE	1.237	9.129	12.837	17.473	33.767	15	14.001	9.263	7.369	5.311	
		1H POST	1.780	7.236	13.782	16.947	43.375	15	15.525	10.662	8.483	6.113	
		3H POST	1.586	6.784	12.720	18.746	54.882	15	15.668	12.637	10.053	7.245	
	10MG GYK	PRAE	2.531	5.014	10.989	14.980	65.639	15	14.489	15.403	12.254	8.831	
		1H POST	2.099	3.635	11.270	17.370	65.402	15	14.460	15.751	12.531	9.030	
		3H POST	0.025	4.127	10.577	16.930	72.769	15	13.726	17.024	13.543	9.760	

Tabelle 6

ZWEITE STUDIE

*** 02-T6 ***			RS		GYK= CLORANOLOL							
			MINIMUM	1. QUART	MEDIAN	3. QUART	MAXIMUM	ANZAHL	MITTELW.	STDBW	KONF99Z	KONF95Z
DELTA	PLACEBO	PRAE	8.34	9.665	16.750	24.130	55.51	11	21.173	15.209	15.239	10.741
		3H POST	4.46	9.340	13.190	31.830	54.08	12	21.332	14.539	15.485	10.994
		6H POST	4.24	8.815	15.855	27.620	45.19	12	19.544	12.966	12.140	8.619
		9H POST	3.93	11.185	14.015	20.300	35.41	12	16.676	8.844	8.280	5.879
	SMGGYKI	PRAE	4.12	12.590	17.540	26.640	29.75	11	18.758	8.310	8.326	5.869
		3H POST	4.84	9.125	16.785	32.515	45.64	12	20.933	12.742	11.930	8.470
		6H POST	4.13	10.720	19.705	26.775	34.44	12	19.237	9.611	8.998	6.389
		9H POST	5.07	11.870	16.630	20.555	30.53	12	16.837	6.816	6.382	4.531
	10MGYK	PRAE	6.71	7.955	14.690	30.670	43.26	11	20.162	14.412	14.441	10.178
		3H POST	6.42	10.525	15.720	28.550	42.00	12	19.402	10.809	10.120	7.185
		6H POST	3.75	12.720	17.145	27.465	56.74	12	21.377	13.878	12.993	9.225
		9H POST	6.01	11.130	17.900	24.620	35.25	12	18.780	9.073	8.494	6.031
THETA	PLACEBO	PRAE	4.67	9.055	12.100	17.665	22.10	11	13.528	5.632	5.643	3.977
		3H POST	3.05	7.285	11.415	19.225	25.86	12	13.334	7.393	6.922	4.914
		6H POST	2.90	7.645	10.860	20.530	26.77	12	13.359	7.376	6.906	4.903
		9H POST	2.25	7.290	8.560	12.485	23.25	12	10.314	5.516	5.165	3.687
	SMGGYKI	PRAE	2.29	7.355	10.280	14.585	22.70	11	11.855	6.158	6.170	4.747
		3H POST	4.53	8.560	11.455	17.720	24.44	12	12.909	5.699	5.336	3.787
		6H POST	2.92	7.410	11.820	14.860	29.17	12	12.460	6.751	6.321	4.487
		9H POST	3.84	8.730	12.520	13.770	26.20	12	12.376	5.478	5.129	3.641
	10MGYK	PRAE	2.30	8.235	10.070	15.400	24.54	11	11.616	6.457	6.470	4.567
		3H POST	3.30	6.630	10.125	14.885	27.34	12	11.917	7.000	6.554	4.633
		6H POST	2.65	7.435	10.620	17.340	27.26	12	12.485	6.978	6.533	4.633
		9H POST	3.72	7.550	11.465	13.705	26.52	12	12.449	6.912	6.472	4.597
ALFA1	PLACEBO	PRAE	12.41	28.420	39.910	47.755	68.56	11	38.904	17.349	17.383	12.252
		3H POST	8.12	19.955	33.680	47.255	67.78	12	35.256	17.307	16.204	11.505
		6H POST	13.04	22.580	34.040	51.705	70.37	12	36.922	17.939	16.795	11.924
		9H POST	10.30	21.360	36.420	49.560	66.11	12	36.594	16.806	15.735	11.172
	SMGGYKI	PRAE	9.31	24.835	34.000	44.580	66.47	11	35.475	16.120	16.151	11.384
		3H POST	12.32	23.065	34.330	49.335	69.18	12	37.287	18.577	17.393	12.349
		6H POST	13.63	19.470	35.205	45.270	70.46	12	36.421	18.325	17.157	12.611
		9H POST	15.14	28.370	36.795	46.460	66.37	12	38.568	15.067	14.351	9.975
	10MGYK	PRAE	7.29	15.905	35.190	61.120	74.06	11	38.306	24.523	24.571	17.319
		3H POST	9.75	18.140	27.130	47.055	69.49	12	33.416	18.667	17.477	12.407
		6H POST	8.89	19.090	27.160	51.790	78.42	12	35.082	21.068	19.725	14.005
		9H POST	13.63	22.375	28.095	46.965	64.48	12	34.438	16.719	15.653	11.114
ALFA2	PLACEBO	PRAE	5.25	6.855	8.760	16.900	43.42	11	14.796	12.300	12.325	8.897
		3H POST	4.43	5.165	11.900	31.230	52.45	12	18.343	16.107	15.080	10.707
		6H POST	4.12	7.885	10.100	24.340	54.52	12	17.335	15.090	14.128	10.031
		9H POST	3.89	8.230	13.405	33.575	60.52	12	21.181	16.643	15.582	11.063
	SMGGYKI	PRAE	2.67	6.260	10.940	27.500	58.57	11	18.883	16.583	16.616	11.712
		3H POST	3.73	6.455	9.140	19.365	49.02	12	14.837	12.449	11.656	8.275
		6H POST	3.28	6.860	11.480	21.110	55.42	12	16.774	14.480	13.557	9.626
		9H POST	4.06	6.615	13.200	24.660	51.88	12	16.709	13.345	12.494	8.871
	10MGYK	PRAE	2.40	4.445	6.710	14.995	58.95	11	15.370	17.870	17.905	12.620
		3H POST	4.54	5.640	13.660	31.720	50.88	12	19.548	17.014	15.929	11.318
		6H POST	5.11	6.130	8.145	28.390	51.29	12	17.083	15.786	14.780	10.494
		9H POST	3.76	5.365	12.885	32.910	48.96	12	19.061	15.684	14.684	10.428
BETA1	PLACEBO	PRAE	2.81	5.035	5.540	6.870	12.23	11	6.232	2.292	2.296	1.619
		3H POST	3.17	5.145	6.265	7.435	14.99	12	6.779	2.822	2.642	1.876
		6H POST	3.44	5.850	7.095	9.130	13.51	12	7.565	2.612	2.445	1.736
		9H POST	3.52	5.210	7.410	11.020	28.01	12	9.583	6.774	6.342	4.503
	SMGGYKI	PRAE	2.64	6.395	7.780	10.515	16.10	11	8.735	3.875	3.883	2.737
		3H POST	2.92	5.730	8.180	9.630	14.01	12	7.843	2.917	2.731	1.939
		6H POST	2.80	5.865	8.020	12.150	16.35	12	8.886	4.208	3.940	2.797
		9H POST	3.88	5.910	7.295	9.855	23.72	12	9.045	5.069	4.746	3.370
	10MGYK	PRAE	3.14	5.065	6.800	9.980	25.16	11	8.672	5.837	5.849	4.123
		3H POST	3.73	4.850	7.305	14.235	19.09	12	9.500	5.477	5.128	3.641
		6H POST	2.68	5.980	7.445	10.925	16.43	12	8.621	4.139	3.875	2.751
		9H POST	3.90	5.435	7.515	12.645	27.63	12	9.632	6.302	5.990	4.189

Tabelle 1

02-T6		RS		GYK = CLORANOLOL											
		MINIMUM 1. QUART		MEDIAN 3. QUART MAXIMUM		ANZAHL MITTELM		STDABW KONF99% KONF95%							
BETA2	PLACEBO	PRAE	1.490	1.985	2.380	2.965	3.920	11	2.527	0.741	0.742	0.523			
		3H POST	0.970	1.970	2.210	2.580	3.520	12	2.269	0.627	0.587	0.417			
		6H POST	1.570	2.135	2.475	3.075	3.340	12	2.554	0.547	0.512	0.364			
		9H POST	1.670	2.075	2.625	3.490	4.410	12	2.780	0.870	0.815	0.579			
	SMGGYKI	PRAE	1.390	2.150	2.380	3.210	6.360	11	2.874	1.347	1.350	0.952			
		3H POST	1.580	1.870	2.325	4.100	6.040	12	2.958	1.414	1.324	0.940			
		6H POST	1.440	1.955	2.505	3.805	6.510	12	3.012	1.403	1.314	0.933			
		9H POST	1.680	2.150	2.850	3.510	8.180	12	3.217	1.678	1.571	1.116			
	10MG GYK	PRAE	1.150	1.750	2.390	2.850	5.620	11	2.685	1.431	1.434	1.011			
		3H POST	1.250	1.910	2.075	3.235	7.670	12	2.777	1.653	1.548	1.099			
		6H POST	1.510	2.040	2.335	3.180	3.360	12	2.492	0.600	0.562	0.399			
		9H POST	1.240	1.995	2.180	2.885	5.720	12	2.675	1.303	1.220	0.866			
BETA3	PLACEBO	PRAE	1.130	1.605	2.150	3.990	5.860	11	2.843	1.557	1.561	1.100			
		3H POST	1.450	1.650	2.195	3.285	3.930	12	2.385	0.832	0.779	0.553			
		6H POST	1.470	1.860	2.590	3.445	4.650	12	2.720	1.000	0.937	0.665			
		9H POST	1.380	1.795	2.900	3.810	4.710	12	2.872	1.122	1.050	0.746			
	SMGGYKI	PRAE	1.220	1.805	2.270	4.595	8.330	11	3.422	2.082	2.086	1.470			
		3H POST	1.330	1.720	2.490	3.655	7.880	12	3.229	2.058	1.927	1.368			
		6H POST	1.100	1.720	2.610	4.555	6.650	12	3.211	1.819	1.703	1.209			
		9H POST	1.340	1.860	2.925	4.100	6.800	12	3.249	1.704	1.595	1.132			
	10MG GYK	PRAE	0.790	1.525	2.240	3.720	9.590	11	3.190	2.478	2.483	1.750			
		3H POST	1.200	2.065	2.605	4.595	9.240	12	3.441	2.187	2.047	1.454			
		6H POST	0.780	1.665	2.870	3.820	5.130	12	2.861	1.247	1.168	0.829			
		9H POST	1.210	1.745	2.365	3.885	5.910	12	2.964	1.581	1.480	1.051			
DOWFREQ	PLACEBO	PRAE	9.600	9.250	9.250	10.250	11.000	11	9.750	0.699	0.700	0.494			
		3H POST	8.750	9.125	9.625	10.625	11.500	12	9.854	0.819	0.767	0.545			
		6H POST	8.750	9.250	9.500	10.250	12.000	12	9.875	0.960	0.899	0.638			
		9H POST	9.000	9.750	10.125	11.000	12.500	12	10.437	0.990	0.927	0.656			
	SMGGYKI	PRAE	9.000	9.250	9.750	10.625	11.750	11	10.045	0.922	0.924	0.651			
		3H POST	8.750	9.500	9.750	10.375	11.750	12	9.979	0.851	0.796	0.565			
		6H POST	8.750	9.375	9.750	10.250	11.500	12	9.937	0.817	0.765	0.543			
		9H POST	8.750	9.375	9.750	10.500	11.750	12	10.000	0.854	0.799	0.568			
	10MG GYK	PRAE	9.000	9.500	9.500	10.125	12.500	11	10.068	1.093	1.095	0.722			
		3H POST	8.750	9.375	9.875	11.000	12.250	12	10.167	1.091	1.022	0.725			
		6H POST	8.750	9.500	9.625	10.500	12.000	12	9.958	0.978	0.916	0.650			
		9H POST	8.750	9.375	9.875	11.125	12.250	12	10.187	1.066	0.998	0.709			
ABSPOM	PLACEBO	PRAE	1.884	6.321	9.717	16.695	34.329	11	12.339	9.436	9.454	6.664			
		3H POST	2.480	5.334	11.260	20.240	43.927	12	13.771	11.234	10.518	7.462			
		6H POST	2.895	3.750	10.590	21.235	42.387	12	14.177	11.992	11.228	7.975			
		9H POST	2.404	4.106	12.265	20.347	50.652	12	14.787	13.013	12.163	8.656			
	SMGGYKI	PRAE	1.659	4.571	7.202	16.845	30.906	11	10.860	8.666	8.683	6.121			
		3H POST	2.038	2.671	8.500	14.377	32.500	12	10.395	8.572	8.025	5.696			
		6H POST	1.370	2.735	10.047	12.796	42.923	12	11.314	10.767	10.081	7.157			
		9H POST	1.804	3.451	11.424	13.149	37.201	12	11.077	9.052	8.475	6.017			
	10MG GYK	PRAE	1.666	3.281	9.337	17.440	45.374	11	12.832	12.512	12.537	8.837			
		3H POST	1.497	2.821	7.832	13.453	30.748	12	10.392	9.598	8.986	6.380			
		6H POST	2.184	3.710	8.639	14.633	35.991	12	10.719	9.213	8.625	6.124			
		9H POST	1.982	3.358	8.492	16.872	39.538	12	11.474	10.289	9.633	6.840			

Tabelle 2

02-T6		RT		GYK= CLORANOLOL													
		MINIMUM 1. QUART		MEDIAN 3. QUART		MAXIMUM		ANZAHL		MITTELU		STDAHU		KONF 99%		KONF 95%	
DELTA	PLACEBO	PRAE	10.06	11.455	13.910	15.750	38.36	11	16.262	7.844	7.859	5.540	11	16.262	7.844	7.859	5.540
		3H POST	3.54	10.085	15.240	22.545	48.70	12	18.138	12.148	11.374	8.075	12	18.138	12.148	11.374	8.075
		6H POST	4.15	10.295	14.160	17.385	20.16	12	13.558	4.504	4.217	2.994	12	13.558	4.504	4.217	2.994
		9H POST	3.94	10.655	15.320	18.730	26.30	12	14.829	5.685	5.323	3.779	12	14.829	5.685	5.323	3.779
	SMGGYKI	PRAE	3.54	10.265	13.140	20.640	27.37	11	15.591	7.068	7.082	4.992	11	15.591	7.068	7.082	4.992
		3H POST	3.69	10.160	16.345	21.925	26.69	12	15.999	7.027	6.579	4.671	12	15.999	7.027	6.579	4.671
		6H POST	4.50	10.205	16.745	23.720	27.78	12	16.849	6.964	6.520	4.629	12	16.849	6.964	6.520	4.629
		9H POST	4.61	11.800	16.015	17.095	25.93	12	15.097	5.180	4.850	3.444	12	15.097	5.180	4.850	3.444
	10MGGYKI	PRAE	6.24	9.985	11.435	19.195	24.45	12	14.175	5.853	5.480	3.890	12	14.175	5.853	5.480	3.890
		3H POST	4.71	10.415	13.880	23.635	28.86	12	16.352	7.839	7.339	5.211	12	16.352	7.839	7.339	5.211
		6H POST	4.09	12.765	13.770	18.865	30.78	12	15.834	6.823	6.388	4.536	12	15.834	6.823	6.388	4.536
		9H POST	6.85	12.200	15.925	22.330	42.23	12	18.817	10.015	9.377	6.658	12	18.817	10.015	9.377	6.658
THETA	PLACEBO	PRAE	5.02	8.465	10.330	16.370	20.25	11	12.129	4.988	4.998	3.523	11	12.129	4.988	4.998	3.523
		3H POST	1.95	8.025	10.750	15.800	25.82	12	12.268	6.177	5.784	4.106	12	12.268	6.177	5.784	4.106
		6H POST	2.29	8.775	9.900	13.320	28.84	12	11.718	6.473	6.061	4.303	12	11.718	6.473	6.061	4.303
		9H POST	1.93	6.640	9.330	16.555	30.53	12	12.144	7.899	7.396	5.251	12	12.144	7.899	7.396	5.251
	SMGGYKI	PRAE	1.71	7.805	11.150	16.950	22.91	11	12.121	5.889	5.900	4.159	11	12.121	5.889	5.900	4.159
		3H POST	2.08	8.350	11.300	14.100	25.51	12	12.082	6.116	5.726	4.065	12	12.082	6.116	5.726	4.065
		6H POST	2.79	8.525	11.270	16.040	30.17	12	13.158	7.337	6.869	4.877	12	13.158	7.337	6.869	4.877
		9H POST	2.73	7.470	10.030	16.770	25.44	12	12.347	6.549	6.131	4.353	12	12.347	6.549	6.131	4.353
	10MGGYKI	PRAE	1.40	8.355	10.405	11.930	19.87	12	10.212	4.579	4.287	3.044	12	10.212	4.579	4.287	3.044
		3H POST	1.78	7.520	8.935	11.140	27.49	12	11.332	7.507	7.028	4.992	12	11.332	7.507	7.028	4.992
		6H POST	1.95	7.540	9.930	16.420	25.22	12	11.765	6.449	6.037	4.287	12	11.765	6.449	6.037	4.287
		9H POST	3.06	8.130	9.650	12.990	31.82	12	11.796	7.609	7.124	5.058	12	11.796	7.609	7.124	5.058
ALFA1	PLACEBO	PRAE	24.41	35.495	41.790	53.480	65.64	11	44.352	12.499	12.524	8.829	11	44.352	12.499	12.524	8.829
		3H POST	10.70	26.860	39.000	50.860	67.26	12	40.095	16.761	15.692	11.141	12	40.095	16.761	15.692	11.141
		6H POST	11.09	34.315	42.590	53.655	66.74	12	42.496	15.606	14.611	10.374	12	42.496	15.606	14.611	10.374
		9H POST	9.37	24.270	39.055	47.785	66.11	12	37.316	17.510	16.393	11.639	12	37.316	17.510	16.393	11.639
	SMGGYKI	PRAE	9.43	31.360	42.190	49.870	66.43	11	40.269	17.922	17.957	12.657	11	40.269	17.922	17.957	12.657
		3H POST	12.33	26.085	39.590	50.135	67.39	12	39.587	17.696	16.568	11.763	12	39.587	17.696	16.568	11.763
		6H POST	12.76	24.185	37.945	47.910	66.28	12	38.218	16.152	15.122	10.737	12	38.218	16.152	15.122	10.737
		9H POST	11.40	26.530	42.510	50.565	67.87	12	40.068	16.580	15.523	11.021	12	40.068	16.580	15.523	11.021
	10MGGYKI	PRAE	8.50	26.240	38.800	59.455	66.72	12	40.329	19.126	17.907	12.714	12	40.329	19.126	17.907	12.714
		3H POST	10.92	15.655	31.055	54.365	72.80	12	36.150	20.699	19.379	13.759	12	36.150	20.699	19.379	13.759
		6H POST	13.05	19.755	35.805	51.835	67.93	12	36.737	18.240	17.077	12.125	12	36.737	18.240	17.077	12.125
		9H POST	7.32	21.460	32.255	52.695	68.31	12	36.057	19.103	17.886	12.699	12	36.057	19.103	17.886	12.699
ALFA2	PLACEBO	PRAE	4.58	6.330	8.680	22.100	39.58	11	15.627	12.858	12.883	9.081	11	15.627	12.858	12.883	9.081
		3H POST	4.70	6.260	11.580	21.725	68.13	12	17.717	17.537	16.419	11.657	12	17.717	17.537	16.419	11.657
		6H POST	3.72	7.280	10.860	32.180	65.14	12	19.526	17.642	16.517	11.727	12	19.526	17.642	16.517	11.727
		9H POST	4.55	6.775	14.550	33.605	66.69	12	21.322	18.105	16.951	12.035	12	21.322	18.105	16.951	12.035
	SMGGYKI	PRAE	3.17	5.650	10.470	20.605	69.94	11	18.403	19.117	19.155	13.501	11	18.403	19.117	19.155	13.501
		3H POST	2.78	5.845	11.870	22.395	66.98	12	18.423	17.827	16.690	11.950	12	18.423	17.827	16.690	11.950
		6H POST	3.97	5.340	11.565	20.745	64.64	12	17.942	17.623	16.499	11.714	12	17.942	17.623	16.499	11.714
		9H POST	2.60	5.470	10.150	21.645	62.21	12	17.627	17.150	16.057	11.401	12	17.627	17.150	16.057	11.401
	10MGGYKI	PRAE	4.56	4.815	13.440	32.440	67.30	12	21.424	20.163	18.877	13.403	12	21.424	20.163	18.877	13.403
		3H POST	4.05	6.680	12.635	33.430	66.68	12	21.323	19.029	17.816	12.649	12	21.323	19.029	17.816	12.649
		6H POST	4.02	6.725	9.045	37.765	62.83	12	20.572	18.813	17.614	12.566	12	20.572	18.813	17.614	12.566
		9H POST	3.72	5.930	9.875	27.895	58.66	12	18.307	16.453	15.405	10.937	12	18.307	16.453	15.405	10.937
BETA1	PLACEBO	PRAE	3.16	5.380	6.470	7.330	11.87	11	6.508	2.141	2.145	1.512	11	6.508	2.141	2.145	1.512
		3H POST	3.61	5.635	6.499	8.565	11.61	12	7.080	2.220	2.078	1.475	12	7.080	2.220	2.078	1.475
		6H POST	3.63	5.635	7.250	9.940	11.88	12	7.784	2.538	2.376	1.687	12	7.784	2.538	2.376	1.687
		9H POST	3.94	5.825	7.315	10.750	25.09	12	9.094	5.464	5.116	3.632	12	9.094	5.464	5.116	3.632
	SMGGYKI	PRAE	3.27	5.475	6.790	9.325	18.57	11	8.193	4.440	4.449	3.136	11	8.193	4.440	4.449	3.136
		3H POST	3.38	5.505	8.145	9.905	15.07	12	8.396	3.564	3.337	2.369	12	8.396	3.564	3.337	2.369
		6H POST	3.62	5.845	7.550	10.045	17.21	12	8.213	3.402	3.185	2.261	12	8.213	3.402	3.185	2.261
		9H POST	3.50	5.940	6.935	11.575	30.52	12	9.589	6.860	6.423	4.560	12	9.589	6.860	6.423	4.560
	10MGGYKI	PRAE	3.89	5.205	8.135	10.005	13.78	12	8.069	2.919	2.733	1.940	12	8.069	2.919	2.733	1.940
		3H POST	3.22	5.255	7.775	12.415	11.01	12	9.295	3.084	4.760	3.380	12	9.295	3.084	4.760	3.380
		6H POST	4.18	4.255	7.995	12.625	22.04	12	9.560	4.816	4.509	3.253	12	9.560	4.816	4.509	3.253
		9H POST	3.95	6.055	7.400	10.000	30.74	12	9.637	6.828	6.393	4.459	12	9.637	6.828	6.393	4.459

*** 02-T6 ***		RT		GYK= CLORANOLOL											
		MINIMUM 1. QUART		MEDIAN 3. QUART		MAXIMUM		ANZAHL MITTELW		STDAHW		KONF992		KONF952	
BETA2	PLACEBO	PRAE	1.200	2.250	2.590	3.150	4.070	11	2.670	0.758	0.759	0.535	0.535	0.535	0.535
		3H POST	1.400	1.950	2.495	2.955	3.230	12	2.424	0.551	0.516	0.366	0.366	0.366	0.366
		6H POST	1.520	2.045	2.535	3.050	4.210	12	2.582	0.713	0.668	0.478	0.478	0.478	0.478
		9H POST	1.580	2.090	2.335	3.305	5.290	12	2.773	0.991	0.927	0.658	0.658	0.658	0.658
	SMGGYKI	PRAE	1.280	1.895	2.170	3.255	5.220	11	2.646	1.119	1.122	0.791	0.791	0.791	0.791
		3H POST	1.630	1.815	2.080	3.340	5.670	12	2.736	1.229	1.150	0.874	0.874	0.874	0.874
		6H POST	1.530	1.915	2.315	3.325	5.200	12	2.737	1.089	1.020	0.724	0.724	0.724	0.724
		9H POST	1.570	1.855	2.505	3.485	4.700	12	2.708	0.924	0.865	0.614	0.614	0.614	0.614
	10MGGYK	PRAE	1.110	1.605	2.585	3.830	6.540	12	2.882	1.467	1.374	0.975	0.975	0.975	0.975
		3H POST	1.100	1.845	2.275	3.000	7.070	12	2.657	1.472	1.378	0.978	0.978	0.978	0.978
		6H POST	1.260	2.010	2.310	3.230	5.580	12	2.727	1.104	1.034	0.734	0.734	0.734	0.734
		9H POST	1.200	2.070	2.405	3.050	5.250	12	2.754	1.156	1.082	0.768	0.768	0.768	0.768
BETA3	PLACEBO	PRAE	1.130	1.455	2.190	3.085	4.720	11	2.452	1.157	1.160	0.817	0.817	0.817	0.817
		3H POST	1.300	1.455	2.170	3.060	3.540	12	2.279	0.784	0.734	0.521	0.521	0.521	0.521
		6H POST	1.200	1.490	2.185	2.955	3.870	12	2.324	0.816	0.764	0.543	0.543	0.543	0.543
		9H POST	1.300	1.630	2.590	3.345	4.210	12	2.525	0.919	0.860	0.613	0.613	0.613	0.613
	SMGGYKI	PRAE	1.230	1.505	1.880	3.245	7.870	11	2.774	1.842	1.846	1.301	1.301	1.301	1.301
		3H POST	1.170	1.660	2.320	3.305	7.950	12	2.775	1.766	1.654	1.174	1.174	1.174	1.174
		6H POST	1.240	1.555	2.185	3.770	7.530	12	2.882	1.792	1.678	1.191	1.191	1.191	1.191
		9H POST	1.140	1.805	2.285	3.355	4.410	12	2.560	0.999	0.935	0.664	0.664	0.664	0.664
	10MGGYK	PRAE	1.120	1.550	2.595	3.500	7.590	12	2.904	1.702	1.593	1.131	1.131	1.131	1.131
		3H POST	1.270	1.460	2.535	3.600	7.440	12	2.888	1.678	1.571	1.115	1.115	1.115	1.115
		6H POST	1.390	1.615	2.345	3.480	6.610	12	2.806	1.459	1.366	0.979	0.979	0.979	0.979
		9H POST	1.280	1.550	2.315	3.495	4.930	12	2.631	1.171	1.098	0.778	0.778	0.778	0.778
DOMFRED	PLACEBO	PRAE	9.000	9.625	10.000	10.375	11.000	11	10.023	0.626	0.627	0.442	0.442	0.442	0.442
		3H POST	9.250	9.375	9.750	10.375	11.500	12	9.958	0.676	0.633	0.449	0.449	0.449	0.449
		6H POST	8.750	9.500	9.875	10.750	11.750	12	10.125	0.875	0.819	0.582	0.582	0.582	0.582
		9H POST	8.750	9.625	10.375	11.000	11.750	12	10.292	0.889	0.832	0.591	0.591	0.591	0.591
	SMGGYKI	PRAE	9.000	9.500	9.750	10.500	12.250	11	10.136	0.950	0.952	0.671	0.671	0.671	0.671
		3H POST	9.000	9.500	9.875	10.875	11.500	12	10.146	0.813	0.761	0.540	0.540	0.540	0.540
		6H POST	8.750	9.375	10.125	10.500	11.250	12	10.042	0.756	0.708	0.502	0.502	0.502	0.502
		9H POST	9.000	9.500	10.000	10.875	11.500	12	10.167	0.825	0.772	0.548	0.548	0.548	0.548
	10MGGYK	PRAE	9.250	9.625	10.000	11.125	12.500	12	10.333	0.981	0.918	0.652	0.652	0.652	0.652
		3H POST	8.750	9.500	9.750	11.125	12.250	12	10.167	1.082	1.013	0.719	0.719	0.719	0.719
		6H POST	9.000	9.375	9.625	11.250	12.250	12	10.146	1.053	0.986	0.760	0.760	0.760	0.760
		9H POST	8.750	9.250	9.750	10.875	12.250	12	10.125	1.023	0.958	0.680	0.680	0.680	0.680
ABSPON	PLACEBO	PRAE	2.593	7.231	12.902	16.686	62.737	11	15.605	15.922	15.954	11.245	11.245	11.245	11.245
		3H POST	3.156	6.445	12.885	23.582	67.101	12	18.290	17.187	16.091	11.425	11.425	11.425	11.425
		6H POST	3.461	5.003	12.500	24.609	61.752	12	17.444	16.087	15.062	10.694	10.694	10.694	10.694
		9H POST	3.014	5.845	14.016	24.248	62.928	12	17.705	16.025	15.003	10.652	10.652	10.652	10.652
	SMGGYKI	PRAE	2.132	6.143	14.222	19.390	48.107	11	16.012	12.740	12.765	8.997	8.997	8.997	8.997
		3H POST	2.512	4.722	10.332	19.046	50.080	12	14.362	13.265	12.419	8.818	8.818	8.818	8.818
		6H POST	1.809	4.321	12.225	17.611	54.093	12	14.778	14.022	13.128	9.321	9.321	9.321	9.321
		9H POST	2.560	5.783	10.522	18.802	43.945	12	14.090	11.043	10.339	7.341	7.341	7.341	7.341
	10MGGYK	PRAE	2.319	4.998	9.862	19.881	55.326	12	14.433	13.999	13.107	9.306	9.306	9.306	9.306
		3H POST	1.776	2.757	9.821	21.572	46.315	12	13.721	12.754	11.941	8.474	8.474	8.474	8.474
		6H POST	2.185	4.906	10.020	18.108	48.504	12	13.786	12.396	11.606	8.240	8.240	8.240	8.240
		9H POST	2.850	5.047	12.078	18.675	40.163	12	13.548	10.341	9.682	6.874	6.874	6.874	6.874

Tabelle 4

*** CZ-T6 ***		RS		GYK = CLORANOLOL								
		MINIMUM 1. QUART		MEDIAN 3. QUART		MAXIMUM		ANZAHL MITTELU		STDBAU KONF 99% KONF 95%		
DELTA	PLACEBO	PRAE	12.98	15.485	23.740	39.190	61.30	12	28.524	15.739	14.735	10.462
		3H POST	12.01	14.530	20.610	44.070	52.59	12	27.660	15.404	14.422	10.239
		6H POST	11.93	15.220	22.440	35.310	53.84	12	25.862	12.839	12.021	8.535
		9H POST	12.85	13.400	17.300	27.660	45.17	12	21.862	10.349	9.689	6.879
	SMGGYKI	PRAE	14.40	17.395	23.655	39.595	46.39	12	27.194	11.455	10.725	7.614
		3H POST	9.41	14.725	21.560	40.000	47.93	12	26.168	13.688	12.815	9.099
		6H POST	10.75	15.015	21.480	38.730	44.09	12	25.885	12.064	11.295	8.019
		9H POST	12.62	15.490	21.500	28.420	45.78	12	23.279	9.159	8.575	6.088
	10MGYK	PRAE	12.73	14.450	17.955	45.700	53.82	12	27.066	15.888	14.875	10.561
		3H POST	14.85	16.530	19.210	46.965	56.31	12	28.622	15.078	14.117	10.023
		6H POST	10.80	17.565	20.420	41.080	50.99	12	27.741	13.966	13.076	9.284
		9H POST	13.85	15.610	19.910	30.235	42.26	12	23.552	9.527	8.920	6.333
THETA	PLACEBO	PRAE	9.06	11.670	15.670	25.170	30.00	12	17.749	6.842	6.406	4.548
		3H POST	10.05	12.990	16.025	23.690	33.91	12	18.622	7.514	7.035	4.955
		6H POST	9.20	12.585	15.510	23.575	31.49	12	17.983	7.515	7.036	4.956
		9H POST	10.78	11.560	14.120	22.020	29.37	12	17.258	6.434	6.024	4.277
	SMGGYKI	PRAE	10.09	11.175	15.415	16.525	31.88	12	16.049	6.331	5.927	4.208
		3H POST	10.32	12.175	14.510	21.845	28.74	12	17.199	5.971	5.591	3.969
		6H POST	10.43	12.630	14.530	22.230	28.27	12	17.122	5.643	5.284	3.751
		9H POST	11.37	13.055	17.825	24.750	29.69	12	19.012	6.438	6.027	4.279
	10MGYK	PRAE	8.68	10.585	16.905	22.215	25.54	12	16.587	5.902	5.525	3.923
		3H POST	8.59	11.790	14.655	23.605	31.03	12	17.602	7.873	7.371	5.233
		6H POST	11.21	12.740	16.925	25.760	28.85	12	18.857	6.420	6.011	4.268
		9H POST	10.32	11.670	17.890	22.025	33.94	12	18.495	7.172	6.715	4.768
ALFA1	PLACEBO	PRAE	8.03	16.560	34.900	46.930	51.56	12	32.046	15.000	14.044	9.971
		3H POST	9.73	16.195	32.915	42.245	62.33	12	31.821	15.655	14.657	10.406
		6H POST	7.19	19.470	36.110	46.175	61.59	12	34.372	16.078	15.053	10.685
		9H POST	11.81	24.195	35.970	46.880	62.22	12	36.161	14.475	13.553	9.622
	SMGGYKI	PRAE	9.68	22.360	31.945	43.670	58.54	12	33.010	14.795	13.852	9.835
		3H POST	10.27	18.810	38.535	47.535	57.09	12	34.726	16.218	15.184	10.781
		6H POST	10.64	16.090	34.580	44.255	59.57	12	33.097	16.490	15.439	10.945
		9H POST	11.45	25.175	37.075	41.475	51.65	12	33.687	12.068	11.318	8.036
	10MGYK	PRAE	8.38	17.180	37.765	45.375	58.73	12	33.172	17.258	16.158	11.472
		3H POST	7.48	10.975	29.910	40.130	52.53	12	28.399	15.330	14.353	10.190
		6H POST	7.49	15.085	29.825	39.525	53.75	12	28.438	13.846	12.963	9.204
		9H POST	9.35	18.465	31.130	45.210	58.06	12	32.472	15.709	14.707	10.442
ALFA2	PLACEBO	PRAE	3.67	4.430	6.145	12.100	23.65	12	9.128	6.448	6.037	4.286
		3H POST	3.71	5.045	6.260	12.035	23.74	12	8.830	5.798	5.428	3.854
		6H POST	3.70	4.670	6.285	12.445	21.75	12	8.939	5.582	5.227	3.711
		9H POST	3.07	5.965	7.805	15.175	24.06	12	10.588	6.591	6.171	4.381
	SMGGYKI	PRAE	3.13	4.720	7.795	12.020	26.66	12	9.466	6.307	5.905	4.193
		3H POST	3.93	5.295	6.625	8.340	21.82	12	8.434	5.203	4.872	3.459
		6H POST	3.44	4.960	6.650	12.045	26.41	12	9.690	6.541	6.124	4.348
		9H POST	3.51	5.675	6.955	11.295	21.35	12	9.105	5.420	5.075	3.603
	10MGYK	PRAE	3.80	4.905	7.060	7.790	28.43	12	9.278	7.461	6.984	4.960
		3H POST	3.74	5.625	7.665	11.360	35.82	12	10.785	8.497	7.955	5.649
		6H POST	3.94	4.615	8.925	12.560	27.40	12	10.308	6.781	6.349	4.508
		9H POST	3.49	5.825	7.520	12.790	24.35	12	10.026	6.099	5.710	4.054
BETA1	PLACEBO	PRAE	3.74	4.865	6.695	7.870	10.44	12	6.585	1.870	1.751	1.243
		3H POST	3.67	6.030	7.700	8.630	9.99	12	7.347	1.930	1.807	1.283
		6H POST	3.68	5.095	6.520	9.470	11.70	12	7.143	2.381	2.230	1.583
		9H POST	3.64	4.935	6.945	9.755	18.52	12	7.930	3.998	3.743	2.657
	SMGGYKI	PRAE	4.04	4.490	7.065	9.335	11.04	12	7.125	2.518	2.358	1.674
		3H POST	4.31	5.010	6.500	8.480	12.99	12	7.011	2.432	2.277	1.617
		6H POST	3.88	4.945	6.530	9.965	16.40	12	7.747	3.617	3.386	2.404
		9H POST	4.48	5.395	7.020	10.585	16.40	12	8.431	3.985	3.731	2.649
	10MGYK	PRAE	4.10	5.270	6.865	9.150	11.89	12	7.313	2.285	2.139	1.519
		3H POST	4.23	5.535	7.605	9.525	12.78	12	7.789	2.543	2.381	1.690
		6H POST	4.59	5.780	7.845	9.850	11.89	12	7.953	2.361	2.210	1.569
		9H POST	4.36	5.970	7.055	10.430	19.03	12	8.671	4.009	3.753	2.665

RS		GYK= CLORANOLOL																			
		MINIMUM		1. QUART		MEDIAN		3. QUART		MAXIMUM		ANZAHL		MITTELW.		STDAHW		KONF 99%		KONF 95%	
BETA2	PLACED0	PRAE	1.230	1.810	2.805	3.070	4.280	12	2.638	0.905	0.847	0.602									
		3M POST	1.350	1.940	2.215	3.130	4.430	12	2.544	0.882	0.826	0.587									
		6M POST	1.150	1.645	3.000	3.410	3.830	12	2.632	0.928	0.869	0.617									
		9M POST	1.380	1.775	2.970	3.430	6.100	12	2.901	1.254	1.174	0.834									
	SMGGYK1	PRAE	1.260	2.005	2.535	3.700	5.210	12	2.878	1.116	1.045	0.742									
		3M POST	1.630	2.175	2.605	3.360	4.510	12	2.818	0.885	0.829	0.589									
		6M POST	1.300	1.695	2.890	3.500	5.720	12	2.857	1.232	1.153	0.819									
		9M POST	1.550	2.220	2.795	3.380	5.450	12	2.967	1.048	0.981	0.697									
	10MGGYK	PRAE	1.660	2.085	2.415	3.425	6.880	12	2.966	1.371	1.284	0.912									
		3M POST	1.390	1.950	2.695	3.250	6.530	12	2.903	1.329	1.244	0.883									
		6M POST	1.240	2.575	2.740	3.395	4.890	12	2.909	0.957	0.896	0.636									
		9M POST	1.340	2.140	3.340	3.880	5.100	12	3.112	1.138	1.066	0.757									
BETA3	PLACED0	PRAE	1.100	2.420	3.305	4.520	4.930	12	3.326	1.213	1.136	0.807									
		3M POST	1.350	1.825	3.285	4.400	4.980	12	3.237	1.265	1.184	0.841									
		6M POST	1.200	2.010	3.350	4.530	5.330	12	3.248	1.459	1.366	0.970									
		9M POST	1.270	1.655	3.625	4.670	5.490	12	3.321	1.547	1.449	1.020									
	SMGGYK1	PRAE	1.000	2.895	4.365	5.190	8.530	12	4.277	1.915	1.793	1.273									
		3M POST	1.300	2.155	3.730	4.935	6.340	12	3.643	1.575	1.474	1.047									
		6M POST	1.120	1.770	3.605	5.105	6.740	12	3.600	1.818	1.702	1.209									
		9M POST	1.570	2.110	3.710	4.210	6.030	12	3.518	1.427	1.336	0.948									
	10MGGYK	PRAE	1.380	2.370	3.515	4.855	6.980	12	3.619	1.572	1.472	1.045									
		3M POST	1.470	2.320	3.775	4.855	8.020	12	3.897	1.761	1.648	1.170									
		6M POST	1.510	2.815	3.710	5.165	5.970	12	3.792	1.439	1.347	0.956									
		9M POST	1.260	2.135	3.635	5.015	6.160	12	3.675	1.607	1.504	1.063									
DONFRED	PLACED0	PRAE	8.750	9.000	9.250	9.750	11.000	12	9.458	0.660	0.618	0.439									
		3M POST	8.750	9.125	9.375	9.750	10.750	12	9.521	0.544	0.510	0.362									
		6M POST	8.750	9.125	9.500	9.750	10.500	12	9.458	0.466	0.436	0.310									
		9M POST	8.750	9.500	9.750	10.250	11.750	12	9.958	0.763	0.714	0.507									
	SMGGYK1	PRAE	9.000	9.250	9.625	9.750	11.500	12	9.708	0.628	0.588	0.417									
		3M POST	8.750	9.125	9.500	9.625	10.250	12	9.396	0.414	0.388	0.275									
		6M POST	8.750	9.250	9.500	9.750	11.500	12	9.646	0.657	0.615	0.437									
		9M POST	8.750	9.250	9.625	9.750	10.500	12	9.542	0.431	0.404	0.267									
	10MGGYK	PRAE	8.750	9.375	9.625	10.000	11.250	12	9.708	0.619	0.590	0.412									
		3M POST	8.750	9.250	9.500	9.875	12.000	12	9.792	1.045	0.978	0.695									
		6M POST	8.750	9.250	9.500	10.000	12.000	12	9.750	0.854	0.799	0.565									
		9M POST	8.750	9.250	9.625	10.125	11.000	12	9.708	0.735	0.688	0.489									
ABSPOM	PLACED0	PRAE	4.297	8.977	15.344	20.269	32.530	12	16.086	8.755	8.197	5.820									
		3M POST	4.781	9.431	17.005	24.378	45.820	12	18.438	11.412	10.684	7.586									
		6M POST	3.996	9.035	17.860	27.550	50.023	12	20.946	13.923	13.036	9.256									
		9M POST	4.642	9.281	19.282	26.232	40.372	12	18.727	10.336	9.677	6.771									
	SMGGYK1	PRAE	3.939	5.675	14.183	19.599	46.887	12	15.088	11.526	10.792	7.662									
		3M POST	4.358	6.109	15.097	26.873	40.732	12	17.187	11.575	10.837	7.654									
		6M POST	4.248	5.037	15.859	30.126	46.211	12	18.328	13.295	12.448	8.838									
		9M POST	5.482	5.852	16.289	27.017	41.437	12	17.898	11.598	10.859	7.710									
	10MGGYK	PRAE	3.751	7.027	15.647	18.738	30.164	12	14.296	7.503	7.025	4.988									
		3M POST	3.473	5.529	13.186	25.435	29.510	12	15.377	9.719	9.099	6.460									
		6M POST	4.533	8.347	15.424	21.465	28.388	12	15.674	7.455	6.980	4.956									
		9M POST	3.955	8.942	11.864	25.138	32.898	12	16.476	9.453	8.850	6.284									

Tabelle 6

888 C7-T6 888		RT GYK= CLORANOLOL											
		MINIMUM 1. QUART		MEDIAN 3. QUART		MAXIMUM		ANZAHL MITTELW		STDBAR KONF99% KONF95%			
DELTA	PLACEBO	PRAE	13.91	14.025	21.705	30.625	47.10	12	25.054	11.253	10.534	7.481	
		3M POST	13.14	14.605	23.520	34.760	44.77	12	25.291	11.457	10.727	7.616	
		6M POST	13.29	14.450	20.710	29.360	45.72	12	23.435	10.035	9.395	6.671	
		9M POST	13.51	15.465	20.490	26.460	51.85	12	23.047	10.222	9.571	6.795	
	SMGGYKI	PRAE	13.34	17.785	21.920	29.155	47.95	12	25.634	10.682	10.001	7.111	
		3M POST	11.07	16.930	20.045	32.205	47.10	12	24.548	10.004	9.366	6.650	
		6M POST	13.18	18.400	19.760	33.060	44.74	12	25.020	9.376	8.778	6.232	
		9M POST	14.56	18.590	21.560	30.875	41.65	12	24.480	7.807	7.309	5.190	
	10MGGYK	PRAE	12.97	15.615	21.840	32.290	52.74	12	26.019	12.603	11.800	8.379	
		3M POST	15.07	16.280	24.370	32.955	47.34	12	26.312	11.109	10.400	7.384	
		6M POST	13.98	15.975	23.895	27.940	44.59	12	24.803	10.074	9.432	6.671	
		9M POST	11.44	15.840	21.200	31.365	43.00	12	24.094	10.273	9.618	6.829	
THETA	PLACEBO	PRAE	11.22	12.885	15.535	24.320	26.49	12	17.782	5.671	5.310	3.770	
		3M POST	10.74	14.200	15.445	23.805	31.71	12	18.635	6.217	5.821	4.123	
		6M POST	12.44	14.185	15.405	22.185	34.22	12	19.068	6.123	5.697	4.755	
		9M POST	9.57	12.985	15.190	26.570	30.34	12	18.940	7.505	7.027	4.989	
	SMGGYKI	PRAE	10.80	13.625	16.680	23.465	29.09	12	18.500	5.815	5.444	3.895	
		3M POST	10.00	15.820	17.580	20.745	28.32	12	18.570	4.959	4.643	3.256	
		6M POST	10.56	15.270	18.130	24.075	29.80	12	19.531	6.123	5.733	4.025	
		9M POST	12.32	14.175	18.245	23.595	33.24	12	19.499	6.477	6.064	4.306	
	10MGGYK	PRAE	10.09	14.200	16.255	22.535	26.19	12	17.592	4.794	4.489	3.187	
		3M POST	11.44	13.225	15.970	23.885	27.96	12	17.974	5.703	5.339	3.792	
		6M POST	10.54	13.700	18.285	24.675	29.67	12	19.199	6.586	6.166	4.378	
		9M POST	10.14	13.870	17.120	22.180	30.87	12	18.514	6.218	5.822	4.134	
ALFA1	PLACEBO	PRAE	17.01	20.580	35.830	47.840	58.73	12	35.567	13.788	12.910	9.166	
		3M POST	11.92	22.765	35.145	46.455	62.86	12	34.188	14.922	13.971	9.929	
		6M POST	16.74	20.700	31.870	48.810	61.44	12	34.916	14.738	13.799	9.757	
		9M POST	10.73	22.510	32.620	42.790	62.04	12	33.681	13.827	12.945	9.191	
	SMGGYKI	PRAE	9.64	22.310	31.555	45.250	55.16	12	32.590	13.834	12.953	9.196	
		3M POST	10.99	21.730	33.910	46.015	54.28	12	33.902	14.311	13.398	9.513	
		6M POST	12.51	17.780	32.005	40.490	53.63	12	31.123	13.902	13.015	9.242	
		9M POST	14.68	22.210	30.130	40.560	53.01	12	32.077	11.909	11.150	7.916	
	10MGGYK	PRAE	9.20	17.710	30.535	47.960	57.73	12	32.550	15.730	14.727	10.456	
		3M POST	8.54	16.025	30.235	42.540	56.57	12	30.268	14.574	13.645	9.666	
		6M POST	9.22	20.610	26.400	43.055	58.25	12	30.301	14.772	13.830	9.813	
		9M POST	9.95	16.820	25.000	46.275	57.80	12	30.788	16.116	15.088	10.713	
ALFA2	PLACEBO	PRAE	3.25	3.690	6.475	11.995	23.92	12	9.003	6.736	6.306	4.477	
		3M POST	3.37	5.005	6.920	9.295	20.35	12	8.722	5.523	5.171	3.671	
		6M POST	3.47	5.130	6.625	12.455	21.07	12	9.294	5.966	5.585	3.965	
		9M POST	3.51	4.640	7.500	14.865	24.70	12	10.182	7.124	6.670	4.736	
	SMGGYKI	PRAE	3.16	3.870	7.175	11.145	26.32	12	9.350	6.911	6.471	4.554	
		3M POST	3.58	4.325	6.700	11.435	25.68	12	9.207	6.329	5.926	4.207	
		6M POST	3.78	4.410	8.015	12.185	22.42	12	9.305	5.775	5.407	3.879	
		9M POST	3.26	5.010	7.295	11.870	24.70	12	9.144	5.818	5.447	3.866	
	10MGGYK	PRAE	3.99	5.170	7.185	9.940	33.46	12	10.406	8.543	7.999	5.679	
		3M POST	3.98	5.810	7.585	10.710	29.10	12	10.449	7.475	6.998	4.969	
		6M POST	3.58	5.585	7.570	14.110	27.87	12	10.539	7.259	6.796	4.829	
		9M POST	3.80	5.510	7.070	14.865	25.28	12	10.442	7.105	6.652	4.723	
BETA1	PLACEBO	PRAE	3.93	4.485	6.370	8.560	16.47	12	7.173	3.435	3.216	2.283	
		3M POST	3.76	5.630	6.740	9.385	12.42	12	7.516	2.594	2.428	1.704	
		6M POST	3.69	5.445	6.430	9.790	15.33	12	7.846	3.437	3.217	2.284	
		9M POST	4.19	5.355	6.735	11.320	18.50	12	8.430	4.221	3.952	2.866	
	SMGGYKI	PRAE	4.08	5.125	6.765	10.310	13.65	12	7.650	3.004	2.813	1.997	
		3M POST	4.19	5.655	6.395	8.750	15.87	12	7.909	3.451	3.231	2.294	
		6M POST	4.39	5.725	6.880	11.630	20.31	12	8.909	4.537	4.247	3.016	
		9M POST	4.59	5.745	6.785	11.945	17.35	12	8.938	4.257	3.986	2.833	
	10MGGYK	PRAE	4.00	5.360	6.885	10.365	11.64	12	7.577	2.618	2.451	1.740	
		3M POST	4.16	6.770	7.140	10.905	15.51	12	8.514	3.307	3.096	2.198	
		6M POST	4.19	6.265	7.980	10.880	18.07	12	8.931	3.709	3.472	2.465	
		9M POST	4.43	5.050	8.140	11.775	25.33	12	9.659	5.791	5.422	3.856	

Tabelle 7

*** C2-T6 ***		RT		GYK= CLORANOLOL											
		MINIMUM 1. QUART		MEDIAN 3. QUART		MAXIMUM		ANZAHL		MITTELW		STDABW		KONF99% KONF95%	
BETA2	PLACEBO	PRAE	1.020	1.945	2.445	3.515	4.010	12	2.565	0.938	0.878	0.624			
		3H POST	1.250	1.835	2.470	3.220	4.780	12	2.582	0.967	0.905	0.443			
		6H POST	1.430	1.535	2.505	3.230	4.490	12	2.546	0.929	0.870	0.617			
		9H POST	1.220	1.770	2.720	3.340	4.500	12	2.633	0.983	0.921	0.654			
	SMGGYKI	PRAE	1.120	2.015	2.465	3.480	4.390	12	2.632	0.931	0.872	0.619			
		3H POST	1.470	2.215	2.505	3.245	3.720	12	2.630	0.691	0.647	0.460			
		6H POST	1.240	2.100	2.670	3.360	4.160	12	2.717	0.849	0.795	0.565			
		9H POST	1.530	2.145	2.530	3.100	3.930	12	2.615	0.725	0.679	0.482			
	10MGGYK	PRAE	1.430	1.880	2.335	3.110	5.360	12	2.653	1.071	1.003	0.712			
		3H POST	1.460	2.075	2.800	3.465	5.830	12	2.929	1.147	1.074	0.763			
		6H POST	1.450	1.925	2.770	3.985	4.430	12	2.871	1.040	0.974	0.691			
		9H POST	1.400	1.780	3.065	4.150	5.250	12	3.028	1.234	1.156	0.821			
BETA3	PLACEBO	PRAE	0.850	1.630	3.000	3.790	5.000	12	2.853	1.282	1.200	0.852			
		3H POST	1.190	1.625	2.930	4.425	5.710	12	3.063	1.505	1.409	1.000			
		6H POST	1.200	1.465	2.945	4.065	5.220	12	2.893	1.369	1.282	0.910			
		9H POST	1.110	1.630	3.465	4.150	5.790	12	3.083	1.436	1.345	0.955			
	SMGGYKI	PRAE	1.030	1.855	3.520	5.130	7.320	12	3.641	1.943	1.819	1.293			
		3H POST	1.220	2.015	3.550	4.415	5.210	12	3.231	1.302	1.219	0.866			
		6H POST	1.120	2.420	3.415	4.825	5.060	12	3.392	1.354	1.268	0.906			
		9H POST	1.530	2.075	3.010	4.385	5.880	12	3.242	1.335	1.250	0.887			
	10MGGYK	PRAE	1.440	1.820	3.125	4.220	5.680	12	3.201	1.370	1.282	0.910			
		3H POST	1.650	2.140	3.375	4.660	6.540	12	3.552	1.549	1.451	1.030			
		6H POST	1.440	1.860	3.325	4.700	5.790	12	3.359	1.534	1.436	1.020			
		9H POST	1.330	1.725	3.595	4.930	6.260	12	3.472	1.597	1.495	1.062			
DOWFRED	PLACEBO	PRAE	9.000	9.125	9.500	9.750	10.750	12	9.562	0.512	0.479	0.340			
		3H POST	8.750	9.250	9.500	9.625	10.500	12	9.521	0.505	0.473	0.336			
		6H POST	8.750	9.125	9.500	9.625	10.750	12	9.562	0.596	0.558	0.396			
		9H POST	8.750	9.375	9.750	10.250	11.000	12	9.833	0.648	0.607	0.431			
	SMGGYKI	PRAE	8.750	9.250	9.625	10.250	11.500	12	9.833	0.786	0.736	0.523			
		3H POST	8.750	9.375	9.500	9.500	11.250	12	9.667	0.687	0.643	0.457			
		6H POST	8.750	9.250	9.500	10.375	11.250	12	9.771	0.681	0.637	0.452			
		9H POST	8.750	9.250	9.500	10.000	10.750	12	9.625	0.582	0.545	0.387			
	10MGGYK	PRAE	9.250	9.250	9.625	10.250	11.250	12	9.833	0.710	0.664	0.472			
		3H POST	8.750	9.250	9.500	9.875	10.750	12	9.583	0.624	0.584	0.415			
		6H POST	8.750	9.125	9.500	10.125	11.750	12	9.708	0.847	0.793	0.563			
		9H POST	8.750	9.250	9.500	10.375	11.250	12	9.729	0.696	0.651	0.462			
ADSPOM	PLACEBO	PRAE	5.033	11.094	15.863	24.017	56.827	12	19.683	13.441	12.584	8.935			
		3H POST	5.443	9.878	17.820	30.512	47.142	12	20.880	13.079	12.246	8.694			
		6H POST	5.177	10.079	20.182	32.191	47.719	12	21.549	12.591	11.788	8.370			
		9H POST	6.015	11.172	18.691	28.161	47.880	12	20.739	11.413	10.686	7.587			
	SMGGYKI	PRAE	4.385	7.640	14.974	23.231	46.962	12	18.164	13.189	12.348	8.767			
		3H POST	5.063	7.418	16.661	25.091	45.955	12	18.926	13.486	12.626	8.965			
		6H POST	5.345	6.375	17.431	24.339	45.554	12	18.821	13.257	12.412	8.813			
		9H POST	5.547	7.209	16.741	25.248	49.334	12	19.374	13.812	12.932	9.181			
	10MGGYK	PRAE	4.005	9.408	14.540	20.693	31.457	12	15.736	8.178	7.657	5.436			
		3H POST	4.964	7.033	14.551	23.601	36.020	12	16.402	10.114	9.469	6.723			
		6H POST	5.529	9.555	16.907	26.224	35.289	12	18.165	9.367	8.770	6.227			
		9H POST	5.070	10.986	14.858	27.733	37.332	12	18.536	10.709	10.026	7.118			

Tabelle 8

Tabelle 9

Blutdruck und Pulswerte

GYK= CLORANOLOL											
			MINIMUM	1. QUART	MEDIAN	3. QUART	MAXIMUM	ANZAHL	MITTELM	STREUW	KOEFFIZ.
100	16.4	BEFORE	51	60.0	67.5	87.0	121	12	72.50	15.20	14.47
		13W POST	49	60.0	63.0	79.5	95	12	68.67	13.47	13.66
		14W POST	57	60.0	63.0	76.5	91	12	69.00	12.73	11.75
		16W POST	57	63.5	67.5	74.5	94	12	70.25	10.41	9.76
100	17.4	BEFORE	54	60.0	70.5	78.5	87	12	70.25	11.45	11.75
		13W POST	49	51.0	54.0	63.5	84	12	59.33	8.20	8.70
		14W POST	51	55.5	61.5	70.0	84	12	64.25	10.00	9.75
		16W POST	49	53.0	60.0	63.5	84	12	61.17	10.75	9.97
100	10.4.110	BEFORE	52	63.5	70.5	84.0	93	11	72.00	12.53	11.73
		13W POST	49	52.5	60.5	69.5	79	12	61.00	9.49	9.92
		14W POST	49	54.5	59.0	64.0	81	12	60.42	9.49	9.68
		16W POST	51	55.5	60.5	70.5	84	12	67.33	10.74	9.45
100	100	BEFORE	105	110.0	115.0	120.0	125	12	113.33	6.89	6.65
		13W POST	106	110.0	116.0	119.5	126	12	112.00	6.75	6.65
		14W POST	95	112.5	112.5	117.5	120	12	109.25	4.31	4.47
		16W POST	100	112.5	120.5	120.5	125	12	117.08	6.29	6.47
100	100	BEFORE	120	162.5	167.5	177.5	180	12	167.5	12.17	11.71
		13W POST	94	160.0	167.5	170.0	170	12	167.00	13.33	13.33
		14W POST	94	160.0	162.5	170.0	170	12	164.58	12.25	12.10
		16W POST	100	110.0	110.0	120.0	120	12	114.17	8.77	8.78
100	100	BEFORE	160	110.0	110.0	120.0	120	12	113.75	8.25	8.25
		13W POST	90	150.0	175.0	110.0	120	12	165.42	2.62	2.62
		14W POST	20	160.0	165.0	110.0	120	12	164.58	6.10	6.10
		16W POST	100	167.5	110.0	110.0	120	12	110.00	5.40	5.40
100	100	BEFORE	70	75.0	80.0	90.0	95	11	79.17	2.41	2.41
		13W POST	70	70.0	75.0	80.0	85	12	75.00	6.74	6.74
		14W POST	60	75.0	75.0	80.0	85	12	75.83	6.64	6.64
		16W POST	65	75.0	80.0	85.0	90	12	76.58	7.20	7.20
100	100	BEFORE	65	70.0	77.5	80.0	90	12	76.25	7.17	7.17
		13W POST	65	70.0	70.0	80.0	85	12	70.00	6.75	6.75
		14W POST	60	67.5	70.0	80.0	85	12	70.00	6.75	6.75
		16W POST	60	72.5	80.0	80.0	85	12	76.67	2.77	2.77
100	100	BEFORE	70	70.0	77.5	80.0	90	12	76.17	7.25	7.25
		13W POST	70	70.0	70.0	77.5	85	12	73.25	7.41	7.41
		14W POST	60	67.5	70.0	80.0	85	12	70.00	6.75	6.75
		16W POST	65	70.0	75.0	80.0	90	12	75.00	6.25	6.25

Herrn Priv. Doz. Dr. Herrmann, Abteilung Klinische Neurophysiologie, FB 3, Klinikum Westend der Freien Universität Berlin, danke ich für die Überlassung des Themas und für die wissenschaftliche Betreuung bei der Durchführung der Prüfung.

Ich danke Herrn Professor Röhmel, II. Mathematisches Institut der FU Berlin, für die Durchführung der multivarianten Tests sowie der univarianten Nachfolgetests.

Herrn Dr. W. Wagner, Arzneimittelforschung GmbH, Berlin, sei gedankt für seine Hilfestellungen bei der Verwirklichung dieser Arbeit. Mein besonderer Dank gilt auch Frau D. Springorum und Frau Ch. Bierbaum für die zahllosen Schreibarbeiten.

L E B E N S L A U F

- 03.07.1956 in Essen als erstes Kind geboren
von
Hans Kölfen, von Beruf Diplom-Ingenieur,
und Ehefrau Hannelore Kölfen, von Beruf
Dr. rer. pol. Dipl.-Volkswirtin
- 1963 - 66 Besuch der Grundschule in Essen
- 1966 Aufnahme auf das Neusprachliche Gymnasium
in Essen-Werden
- 1975 Reifeprüfung

anschließend siebenmonatige Tätigkeit
im Untertagebereich zweier Bergwerke
- WS 1976 Beginn des Medizinstudiums in Essen
- 1978 Physikum
- 1979 Erster Teil des Staatsexamens
- WS 1980 Wechsel an die Universität Heidelberg
- 1982 Zweiter Teil des Staatsexamens und Beginn
des Praktischen Jahres im Klinikum Mannheim
- 1983 Dritter Teil des Staatsexamens

